

# SELF-ASSEMBLED THIN FILM COATING TO ENHANCE THE BIOCOMPATIBILITY OF MATERIALS

**Publication number:** JP2003530926 (T)

**Publication date:** 2003-10-21

**Inventor(s):**

**Applicant(s):**

**Classification:**


- international: **A61F2/84; A61L15/00; A61L27/00; A61L27/34; A61L29/00; A61L31/10; A61M1/14; A61M25/00; A61M5/14; A61N1/36; B05B5/08; B05C3/09; B05D1/04; B05D1/18; A61F2/82; A61L15/00; A61L27/00; A61L29/00; A61L31/08; A61M1/14; A61M25/00; A61M5/14; A61N1/36; B05B5/08; B05C3/09; B05D1/04; B05D1/18; (IPC1-7): A61L15/00; A61L27/00; A61L29/00; A61M1/14; A61M25/00; A61M29/02; A61M5/14; A61N1/36; B05B5/08; B05C3/09; B05D1/04; B05D1/18**


- European: **A61L27/34; A61L31/10; B05D1/18C; Y01N2/00; Y01N6/00**


**Application number:** JP20010576197T 20010413


**Priority number(s):** US20000197776P 20000414; WO2001US12042 20010413

**Also published as:**

 **WO0178906 (A1)**

 **EP1280613 (A1)**

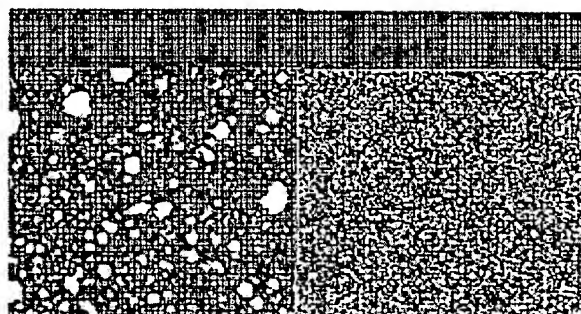
 **CA2405242 (A1)**

 **AU5344201 (A)**

Abstract not available for JP 2003530926 (T)

Abstract of corresponding document: **WO 0178906 (A1)**

We make a substrate biocompatible by contacting it with a starting material and initiating alternating charge layer electrostatic self-assembly to form a thin film. Starting materials may be poly (vinylpyrrolidone), poly{bis-(carboxylatophenoxy) phosphazene}, poly(methacrylic acid), poly(l-lysine, poly(ethylene glycol), poly(D-glucosamine), poly(l-glutamic acid), poly(diallyldimethylamine), poly (ethylenimine), hydroxy fullerene, long-sidechain fullerene, or other polymers that participate in electrostatic self-assembly. The thin film fabrication advantageously may be at room temperature. A biocompatible thin film that is uniform and homogeneous can be provided. Optionally, ZrO<sub>2</sub>, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> or TiO<sub>2</sub> nanoclusters also may be used in the film assembly. The film may be used in a drug delivery device or a medical device. The film may be used for tissue engineering.; We also provide a biocompatible composition in which are present a plurality of layers electrostatically self-assembled from at least a polymer or fullerene asmentioned. The substrate is not particularly limited, and may be quartz, glass, plastic, metal or ceramic, a material for a bone implant, bioactive glass, polyester or other polymers, plastic or rubber tubing, bandaging material, composite material, insulator material, semi-conductor material, an artificial hip, a pacemaker, a catheter, a stent or other substrates.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号  
特表2003-530926  
(P2003-530926A)

(43) 公表日 平成15年10月21日 (2003. 10. 21)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	サーチコード (参考)
A 6 1 L 27/00		A 6 1 L 27/00	M 4 C 0 5 3
15/00		15/00	4 C 0 6 6
29/00		29/00	Z 4 C 0 7 7
A 6 1 M 1/14	5 9 0	A 6 1 M 1/14	5 9 0 4 C 0 8 1
5/14	3 6 5	5/14	3 6 5 4 C 1 6 7
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 62 頁) 最終頁に続く			

(21) 出願番号 特願2001-576197(P2001-576197)  
(86) (22) 出願日 平成13年4月13日 (2001. 4. 13)  
(85) 翻訳文提出日 平成14年10月11日 (2002. 10. 11)  
(86) 国際出願番号 P C T / U S 0 1 / 1 2 0 4 2  
(87) 国際公開番号 W O 0 1 / 0 7 8 9 0 6  
(87) 国際公開日 平成13年10月25日 (2001. 10. 25)  
(31) 優先権主張番号 6 0 / 1 9 7 , 7 7 6  
(32) 優先日 平成12年4月14日 (2000. 4. 14)  
(33) 優先権主張国 米国 (U S)

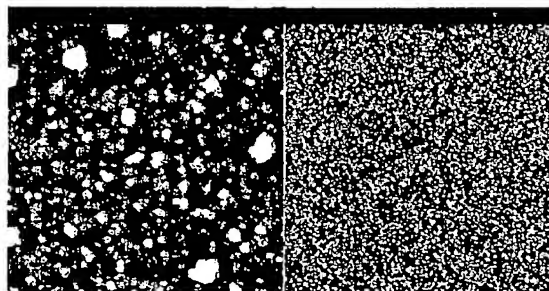
(71) 出願人 ヴァージニア テック インテレクチュアル  
プロパティーズ インコーポレイテッド  
アメリカ合衆国 ヴァージニア 24060  
ブラックスバーグ スート 1625 プラット  
ドライブ 1872  
(71) 出願人 スピルマン, ウィリアム ビー ジュニア  
アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24091  
フロイド ロー・ギャップ・ロード  
196  
(74) 代理人 弁理士 伊東 忠彦 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 物質の生体適合性を増強するための自己集合した薄膜コーティング

#### (57) 【要約】

我々は開始物質で基板と接触することによって、及び薄膜を形成するために静電気の自己集合によって電荷層を交互にすることを開始することによって、基板を生体適合性にする。開始物質は、ポリ (ビニルピロリドン)、ポリ [ビス (カルボキシラトフェノキシ) ホスファゼン]、ポリ (メタクリル酸)、ポリ (1-リジン)、ポリ (エチレングリコール)、ポリ (D-グルコサミン)、ポリ (1-グルタミン酸)、ポリ (ジアリルジメチルアミン)、ポリ (エチレンイミン)、ヒドロキシフラーレン、長い側鎖のフラーレン、若しくは静電気の自己集合で集まる他のポリマーであるかもしれない。薄膜の組み立ては、有利な点として室温で行なわれてもよい。一様で均質な生体適合性薄膜が提供できる。任意で、 $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、若しくは $TiO_2$ のナノクラスターはまた、膜の集合で使用してもよい。膜は薬剤送達システム若しくは医療装置で使用してもよい。膜は組織工学で使用してもよい。我々はまた、言及された少なくともポリマー若しくはフラーレンから静電的に自己集合した複数層が存在する、生体適合性な構成を提供



## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板を生体適合性にする工程であって、  
荷電した基板の少なくとも一部分を反対に荷電した開始物質と接触する段階と、及び静電気の自己集合によって前記基板の互い違いに荷電した分子層の多層化膜を構成する段階を含有し、  
前記開始物質は、  
ポリ（ビニルピロリドン）、  
ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、  
ポリ（メタクリル酸）、  
ポリ（1-リジン）、  
ポリ（エチレングリコール）、  
ポリ（D-グルコサミン）、  
ポリ（1-グルタミン酸）、  
ポリ（ジアリルジメチルアミン）、  
ポリ（エチレンイミン）、  
ヒドロキシフラーレン及び  
長い側鎖のフラーレン、  
とから構成されるグループから選択されることを特徴とする基板を生体適合性にする工程。

【請求項2】 静電気の自己集合に参加することは $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、及び $TiO_2$ から構成されるグループから選択される酸化金属であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項3】 個々の単層の厚さが約0.1nm乃至100nmあることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項4】 前記接触は前記基板の溶液への浸漬によることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項5】 前記基板はクォーツであることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項6】 前記基板はガラス、プラスチック、金属及びセラミックから

構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項7】 前記構成段階は室温で実行されることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項8】 前記基板は細胞工学において適切であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項9】 前記基板はチタン合金であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項10】 前記チタン合金はTi6Al4Vであることを特徴とする請求項9に記載の工程。

【請求項11】 前記基板は骨移植に適切であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項12】 前記基板は生体活性ガラスであることを特徴とする請求項11に記載の工程。

【請求項13】 前記基板は本質的にポリマーからなることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項14】 前記ポリマーはポリエステルであることを特徴とする請求項13に記載の工程。

【請求項15】 請求項1による工程及び少なくとも一つの薬剤によって基板を生体適合性にする含有する薬剤送達装置。

【請求項16】 請求項1の前記工程によって生体適合性にする少なくとも一つの表面を有する医療装置。

【請求項17】 前記多層化膜の上に植え付けられた細胞をさらに含有することを特徴とする請求項16による医療装置。

【請求項18】 ポリ（ビニルピロリドン）、  
ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、  
ポリ（メタクリル酸）、  
ポリ（1-リジン）、  
ポリ（エチレングリコール）、  
ポリ（D-グルコサミン）、

ポリ（L-グルタミン酸）、

ポリ（ジアリルジメチルアミン）、

ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択される開始物質から静電的に自己集合した

複数層から本質的になることを特徴とする生体適合性な構成。

【請求項19】 ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、

ポリ（メタクリル酸）、

ポリ（L-リジン）、

ポリ（エチレングリコール）、

ポリ（D-グルコサミン）、

ポリ（L-グルタミン酸）、

ポリ（ジアリルジメチルアミン）、

ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択される開始物質から静電的に自己集合した

複数層を含有することを特徴とする生体適合性な構成。

【請求項20】 静電的に自己集合した前記複数層は少なくとも100層であることを特徴とする請求項19に記載の生体適合性な構成。

【請求項21】 前記薄膜は一様で均質であることを特徴とする請求項20に記載の生体適合性な構成。

【請求項22】 前記薄膜は約1nmよりも厚いことを特徴とする請求項21に記載の生体適合性な構成。

【請求項23】 基板と、及び前記基板上に提供される

ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、

ポリ（メタクリル酸）、  
ポリ（L-リジン）、  
ポリ（エチレングリコール）、  
ポリ（D-グルコサミン）、  
ポリ（L-グルタミン酸）、  
ポリ（ジアリルジメチルアミン）、  
ポリ（エチレンイミン）、  
ヒドロキシフラーレン及び  
長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択される少なくとも一つの開始物質の溶液で静電的に自己集合した薄膜とを含有することを特徴とする生体適合性な医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項24】 少なくとも一つの適切に荷電した酸化金属ナノクラスターが含まれることを特徴とする請求項19に記載の生体適合性物質。

【請求項25】 前記 $ZrO_2$ が含まれることを特徴とする請求項24に記載の物質。

【請求項26】 前記 $Al_2O_3$ が含まれることを特徴とする請求項24に記載の物質。

【請求項27】 前記 $TiO_2$ が含まれることを特徴とする請求項24に記載の物質。

【請求項28】 前記薄膜は可溶性ポリマーから調製されることを特徴とする請求項19に記載の生体適合性物質。

【請求項29】 前記薄膜はポリ（ビニルピロリドン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項30】 前記薄膜はポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項31】 前記薄膜はポリ（メタクリル酸）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項32】 前記薄膜はポリ（１ーリジン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項33】 前記薄膜はポリ（エチレングリコール）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項34】 前記薄膜はポリ（Ｄーグルコサミン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項35】 前記薄膜はポリ（１ーグルタミン酸）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項36】 前記薄膜はポリ（ジアリルジメチルアミン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項37】 前記薄膜はポリ（エチレンイミン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項38】 前記薄膜はヒドロキシフラーレンから調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項39】 前記薄膜は長い側鎖のフラーレンから調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性物質。

【請求項40】 前記薄膜は細胞増殖のための細胞の吸着を増大する電荷を有する前記基板と接触しない表面を有することを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項41】 前記基板は透析で使用される管材料であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項42】 前記基板は人工心肺で使用される管材料であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項43】 前記基板はプラスチックの管材料であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項44】 前記基板はゴムの管材料であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項45】 前記基板は包帯材であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項46】 前記基板は合成物質であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項47】 前記基板は金属物質であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項48】 前記基板は絶縁材であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項49】 前記基板は半導体物質であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項50】 前記基板は人工腰であることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項51】 前記人工腰はチタンであることを特徴とする請求項50に記載の医療装置。

【請求項52】 前記基板はペースメーカーであることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項53】 前記ペースメーカーはプラスチックを含むことを特徴とする請求項52に記載の医療装置。

【請求項54】 前記基板はカテーテルであることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項55】 前記基板はステントであることを特徴とする請求項23に記載の医療装置。

【請求項56】 荷電した基板の少なくとも一部分が反対に荷電した開始物質と接触する段階及び静電気の自己集合によって前記基板に入れ違いに荷電した分子層の多層化膜を構成する段階を含有し、

前記開始物質がポリマーであることを特徴とする基板を生体適合性にする工程

。

【請求項57】 静電気の自己集合に参加することは  $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、及び  $TiO_2$  から構成されるグループから選択される酸化金属であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項58】 個々の単層の厚さが約0.1nm乃至100nmあること



を特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項59】 前記接触は前記基板の溶液への浸漬によることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項60】 前記基板はクォーツであることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項61】 前記基板はガラス、プラスチック、金属及びセラミックから構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項62】 前記構成段階は室温で実行されることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項63】 前記基板は細胞工学において適切であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項64】 前記基板はチタン合金であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項65】 前記チタン合金はTi6Al4Vであることを特徴とする請求項64に記載の工程。

【請求項66】 前記基板は骨移植に適切であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項67】 前記基板は生体活性ガラスであることを特徴とする請求項66に記載の工程。

【請求項68】 前記基板は本質的にポリマーからなることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項69】 前記ポリマーはポリエステルであることを特徴とする請求項68に記載の工程。

【請求項70】 請求項56による工程及び少なくとも一つの薬剤によって基板を生体適合性にすることを含有する薬剤送達装置。

【請求項71】 請求項56の前記工程によって生体適合性にする少なくとも一つの表面を有する医療装置。

【請求項72】 前記多層化膜の上に植え付けられた細胞をさらに含有する

ことを特徴とする請求項71による医療装置。

【請求項73】 ポリマーである開始物質が静電的に自己集合した複数層から本質的になることを特徴とする生体適合性物質。

【請求項74】 ポリマーである開始物質が静電的に自己集合した複数層を含有することを特徴とする生体適合性物質。

【請求項75】 静電的に自己集合した前記複数層は少なくとも100層であることを特徴とする請求項74に記載の生体適合性物質。

【請求項76】 前記薄膜は一様で均質であることを特徴とする請求項75に記載の生体適合性物質。

【請求項77】 前記薄膜は約1nmよりも厚いことを特徴とする請求項76に記載の生体適合性物質。

【請求項78】 基板と、及び前記基板上に提供されるポリマーである少なくとも一つの開始物質の溶液で静電的に自己集合した薄膜とを含有することを特徴とする生体適合性な医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項79】 少なくとも一つの適切に荷電した酸化金属ナノクラスターが含まれることを特徴とする請求項74に記載の生体適合性物質。

【請求項80】 前記 $ZrO_2$ が含まれることを特徴とする請求項79に記載の物質。

【請求項81】 前記 $Al_2O_3$ が含まれることを特徴とする請求項79に記載の物質。

【請求項82】 前記 $TiO_2$ が含まれることを特徴とする請求項79に記載の物質。

【請求項83】 基板と；及び

前記基板の表面の少なくとも一部分に位置する多層化コーティングとを含有し、前記多層化コーティングの隣接層はイオンの誘引によって共に保持され、前記多層化コーティングの少なくとも一つの層は前記基板の基板物質よりも比較的より生体適合性である物質からなり、それによって前記多層化コーティングは前記生物学的な物質で前記装置に生体適合性を与えることを特徴とする、生物学的な物質と接触するための装置。

【請求項84】 少なくとも一つの前記層は、

ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、

ポリ（メタクリル酸）、

ポリ（1-リジン）、

ポリ（エチレングリコール）、

ポリ（D-グルコサミン）、

ポリ（1-グルタミン酸）、

ポリ（ジアリルジメチルアミン）、

ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項83に記載の装置。

【請求項85】 前記多層化コーティングは、10の個々の層よりも多くを含むことを特徴とする請求項83に記載の装置。

【請求項86】 前記多層化コーティングは、異なる物質からなる少なくとも二つの層を含むことを特徴とする請求項83に記載の装置。

【請求項87】 前記基板の表面の少なくとも一部分に多層化コーティングを適用する段階を含有し、前記多層化コーティングの隣接層はイオンの誘引によって共に保持され、前記多層化コーティングの少なくとも一つの層は前記基板の基板物質よりも比較的より生体適合性である物質からなることを特徴とする、生物学的な物質で装置に生体適合性を与える方法。

## 【発明の詳細な説明】

## 【0001】

## 関連する出願

この出願は2000年4月14日に出願した米国出願60/197,776に基づいて優先権を主張する。

## 【0002】

## 発明の分野

本発明は、一般に生体適合性物質に関し、より詳細には、基板を生体適合性にし静電気の自己集合によって生体適合性の薄膜を構成することに関する。

## 【0003】

## 発明の背景

医学及び製薬技術は、多くの症状が移植によるか若しくは身体内で自然発生しない外来物質を生体内に適用する点において多年に渡って発展してきた。例えば、プラスチック、ゴム、金属、合成物質、絶縁材、半導体物質若しくは他の物質からなる医療装置及び物体は、特定の機能を行なうために移植された。透析で用される管材料、人工心肺で用される管材料、ステント、包帯材、人工腰及び他の関節、ペースメーカー及びカテーテルは、かかる内部移植された外来物質の実例である。

## 【0004】

身体内、及び身体外において、かかる外来物質は体液、組織、及び同様なものと遭遇し、身体内で人工物質を内部的に使用することは多くの挑戦にさらされる。例えば、身体は“自己”及び“非自己”を認識して、身体内で発見される“非自己”物質を攻撃する複雑なシステムを有する。さらに、他の反応が生体物質と移植との間で起こる。身体内の移植された外来物質は、気づかれないことなく、移植片の意図した使用を干渉し、様々な免疫及び他の反応並びに反応を最も頻繁に誘発し、患者に合併症を引き起こす。

## 【0005】

“非自己”の移植片に対する身体の免疫及び保護反応を抑制するための薬品処置などによる、外来の移植片を無視するために身体に影響を及ぼすことは、多大

な危険性と欠点を有する。所望の“非自己”移植片への攻撃を縮減するための免疫抑制において、望ましくない“非自己”の外来物質は必要な注目を集めないかもしれない。したがって、より局在化したアプローチは、外来の移植片自身の特性を研究し操作に発展した。

#### 【0006】

近年において、生体適合性技術は脚光をあび、周辺組織による及び全体としての身体による人工移植の受容として注目されている。生体適合性物質は周囲の構造を刺激せず、異常な炎症反応を刺激せず、アレルギー若しくは免疫反応を刺激しない。生体適合性物質若しくは装置で考慮される他の特性は、機械的な特性（例えば、強度、剛さと疲労度）、殺菌可能性、製造可能性、長期保存性、及び工学的な設計である。

#### 【0007】

“生体材料”は、医学及び他の分野において使用するために合成的に若しくは生物学的に生成されるかもしれない。身体の流体、細胞、及び組織などの生体システムと接するための生体材料の使用は、医学及び製薬において増大している重要な役割を担う。特に、生体システムと移植された物質との間の相互作用を制御する生体適合性な合成表面の設計は医学における生体材料の適用における重要なテーマである。

#### 【0008】

患者の処置において生体適合性物質（生体材料）からなる装置の使用は、近代のヘルスケアにおいて次第に増大している。ペースメーカー、整形法の移植片、及び人工臓器などの医療装置は世界的に販売されている。さらに、身体内の標的エリアに薬剤をもたらす代替的な薬物送達システムは世界的に販売されている。

#### 【0009】

数多の物質及び合成物は、比較的に生体適合性であると識別された。生体適合性物質の実例は、ある金属、セラミック、ポリマー、合成物及び組織由来の物質である。比較的生体不活性なセラミックスは、骨板、ボーンスクリュー及び大腿部の頭部のような構造をサポートする移植片として典型的には使用される。高純度のアルミナ（ $Al_2O_3$ ）及びジルコニア（ $ZrO_2$ ）は、生体適合性物質と

して最も広く使用されるセラミックスである。さらに、チタニア ( $\text{TiO}_2$ ) は生体適合性物質として考慮される。発熱炭素は生体適合性物質として考慮され、移植された移植片に沈着される。炭素の新規な形態である、フラーレン ( $\text{C}_{60}$ ) は科学界で注目されている。

#### 【0010】

したがって、多くの仕事が、医学的な移植片及び装置を生体適合性にするために行われている。従来のアプローチは、プラズマスプレー及びイオンスパッタリングによって装置にヒドロキシアパタイト (HA) コーティングを適用することである。しかしながら、プラズマスプレーを用いる場合、HAの部分的な沈着は高温度によって望ましくなく発生する。別の従来のアプローチは、ガラス-HA/シリカを含有する多重層構成を備える生体活性ガラス (BG) を塗布することである。生体活性ガラスは良好な生体適合性物質であるが (生体活性ガラスの表面でヒドロキシルカルボナートアパタイト (HAC) を成形するために人間の生理学的な環境で反応する)、生体ガラスは刺激された身体の流液でクラッキングに悩まされ、したがって、実際の移植において特に良好に適していないかもしれない。

#### 【0011】

前述のすべての進歩にもかかわらず、多くの場合の身体での生体適合性物質を実質的に用いる技術は、未だ提供されておらず、多くの生体適合性物質は未開発であるか、若しくは完全には開発されていない。有利なタンパク質吸着挙動を備えた生体材料は開発されている。身体に望ましく移植される医療装置は、非生体適合性であるか、若しくは不十分な生体適合性である。

#### 【0012】

##### 本発明の概要

したがって、本発明の目的は、医療装置、若しくは薬物送達装置に含まれる基板、又は若しくは身体で内部的に使用される他の基板などの基板を生体適合化する方法を提供することである。

#### 【0013】

本発明のさらなる目的は、基板をより生体適合性にするために基板上に薄膜と

して提供される、ある生体適合性物質を生成する方法を提供することである。

【0014】

さらに、本発明の目的は、一様で均質である、制御可能な厚さの生体適合性薄膜を提供することである。

【0015】

加えて、基板表面に様々な生体材料を組み込むために静電気の自己集合（ESA）技術を採用することが目的である。

【0016】

さらなる目的は、生体システムと移植された物質との間で良好に制御される界面を備える独特の生体適合性物質を開発することである。

【0017】

別の目的は、生体材料の候補としてセラミックス、ポリマー及び機能的なフラーレンを用いるESA工程によって層から層へと組み立てられる、多重層の薄膜の設計、合成、及び特徴付けを進展することである。

【0018】

また、さらなる本発明の目的は、細胞結合の応用及び組織工学において適切に使用するための薄膜を提供することである。

【0019】

本発明の前述及び他の目的を達成するために、好ましい実施態様における本発明は、反対の電荷を有する開始物質で電荷された表面を有する基板と接触する段階と、及び基板上に交互に荷電した分子層の多層化フィルムを静電気の自己集合によって構築する段階、を含有する基板を生体適合性にする工程を提供し、ここで開始物質はポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、ポリ（メタクリル酸）、ポリ（１ーリジン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（Ｄーグルコサミン）、ポリ（１ーグルタミン酸）、ポリ（ジアリルジメチルアミン）、ポリ（エチレンイミン）、ヒドロキシフラーレン若しくは長い側鎖のフラーレン（例えば、側鎖は１０個の炭素よりも長い）である。

【0020】

別の好ましい実施態様において、本発明は、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、ポリ（メタクリル酸）、ポリ（１－リジン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（Ｄ－グルコサミン）、ポリ（１－グルタミン酸）、ポリ（ジアリルジメチルアミン）、ポリ（エチレンジイミン）、ヒドロキシフラーレン若しくは長鎖のフラーレンである開始物質から静電的に自己集合した複数層を含有する生体適合性の構成を提供する。

【0021】

さらに好ましい実施態様における本発明は、基板及び薄膜が含まれる生体適合性物質を提供する。

【0022】

本発明による、かかる生体適合性の構成及び生体適合性物質は、医療装置等を構成する際に使用されるかもしれない。好ましい別の実施態様において、本発明は、本発明による工程及び少なくとも一つの薬剤によって基板を生体適合性にすることを含有する、薬物送達システムを提供する。さらなる好ましい実施態様において、本発明は、本発明による工程によりなる生体適合性医療装置を提供する。別の好ましい実施態様における本発明は、基板と、及び基板表面の少なくとも一部分に位置する多層化コーティングを含有する生物学的物質と接触するための装置を提供し、ここで多層化コーティングの隣接する層はイオンの誘引によって共に保持され、多層化コーティングの少なくとも一つの層は、基板の基板物質よりも比較的より生体適合性が高い物質からなり、それによって多層コーティングは、生物学的な物質で装置に生体適合性を与える。

【0023】

別の好ましい実施態様において、本発明は、基板表面の少なくとも一部分に多層化コーティングを適用する段階を含有する、生物学的物質で装置に生体適合性を与える方法を提供し、ここで多層化コーティングの隣接する層はイオンの誘引によって共に保持され、多層化コーティングの少なくとも一つの層は、基板の基板物質よりも比較的より生体適合性が高い物質からなる。

【0024】

前述及び他の目的、態様並びに利点は、添付図に関して本発明の好ましい実施



態様の下記の詳細な記載から理解が深まるであろう。

【0025】

本発明の好ましい実施態様の詳細な記載

第1の好ましい実施態様において、本発明は、基板と開始物質を接触して、基板に薄膜を構成する静電気の自己集合を開始する段階を含有する基盤を生体適合性にする工程を提供する。

【0026】

本発明でESA工程を受ける開始物質は、

ポリ(ビニルピロリドン) (“PVP” 図1(a))、

ポリ{ビス(カルボキシラトフェノキシ)ホスファゼン} (“PCPP” 図1(b))、

ポリ(メタクリル酸) (“PMA” 図1(c))、

ポリ(1-リジン) (“PL” 図1(d))、

ポリ(エチレングリコール) (“PEG” 図1(e))、

ポリ(D-グルコサミン) (“キトサン” 図1(f))、若しくは

ポリ(1-グルタミン酸) (“PGC” 図1(g))、

ポリ(ジアリルジメチルアミン) (“PDDA” 図1(j))、

ポリ(エチレンイミン) (“PEI” 図1(k))

であるポリマーであるか、又は開始物質は

ヒドロキシフラレン(図1(h))若しくは

長い側鎖のフラレン(図1(i))

であるフラレンである。

【0027】

加えて、開始物質の組合せが使用されるかもしれない。

【0028】

図1(a)乃至(g)及び(j)乃至(k)のポリマーの開始物質は市販されており入手可能である。

【0029】

図1(h)乃至(i)のフラレンの開始物質において、商業上入手可能な物

質は、好ましくはわずかな処理を受けた後に使用されてもよい。

# 【0030】

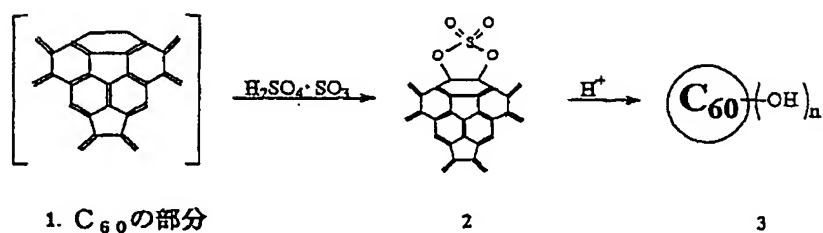
“ヒドロキシフラーレン”により、さらに、ポリヒドロキシル化フラーレンが含まれる。ポリヒドロキシル化フラーレン3は、L. Y. Chiagn, L. Y. Wang, J. W. Swirczewski, S. Soled, S. Cameron, “Efficient synthesis of polyhydroxylated fullerene derivatives via hydrolysis of polycyclosulfated precursors,” J. Org. Chem., 59, 3960-8, 1994の処理によって合成される。

# 【0031】

合成の概要は、下記の

# 【0032】

## 【化1】



である。

# 【0033】

既に言及したポリマーは好ましい実施態様の制限しない実施例であり、静電気の自己集合に参加することが可能な任意のポリマー若しくは誘導体は、本発明で使用されるかもしれない。

# 【0034】

本発明の前述の開始物質は、静電気の自己集合（“ESA”）工程で使用される。基板で薄膜を構成するための既知のESA工程は、ポリマーダイにより非線形の光薄膜の合成、セラミックのナノ粒子薄膜の合成、金属のナノクラスターの

伝導性薄膜の合成、及び光照射ダイオードにおいて、ある非生体適合性の適用で以前から使用されているESA技術などが使用されるかもしれない。

【0035】

ESA工程は室温で実行され、容易な製造のための有利な特徴である、任意のサイズ及び型の基板上で使用することができる。一般的に、ESA工程は、下記のように続行する：1) 基板の提供；2) 任意で表面電荷を生成するために基板を修正する；3) 荷電された無機クラスター溶液に基板を浸漬する；4) 溶液で基板を洗浄する；5) 反対に荷電したポリマー溶液に基板を浸漬する；6) 溶液で基板を洗浄する；7) 多層でコーティングされた基板を産するために任意で段階3)乃至段階6)を繰り返す。段階7)の溶液は、段階3)乃至段階6)で使用された反対に荷電した分子溶液、二つ以上のクラスター若しくは無機の混合物、有機若しくはポリマー分子と同様であるか若しくは異なる。帰着する多層コーティングは、無機クラスター及びポリマー（若しくは有機分子）の異なるブロックから構成されるであろう。

【0036】

“クラスター”により、化学上完全な物質でなく、大きさにおいて異なってもよい分子でない物質が言及される。好ましくは、クラスターは30nmよりも小さい大きさである。

【0037】

さらに、多層薄膜の形態におけるESA技術の実施例は、製造が容易い分子レベルで詳細に構造的制御が可能なものである。G. Decher, J. Schmitt, "Buidup of ultrathin multilayer film by a self-assembly process: I. Consecutively alternating adsorption of anionic and cationic polyelectrolytes on charged surfaces," Thin Solid Films 210/211, 813-815, 1992を参照。

【0038】

“バッキーボール (Buckeyballs)” と呼ばれる、フラーレンのナノクラスターは、J. Org. Chem. 1994, 59, 4960に記載のような多層薄膜に形成されるかもしれない。

#### 【0039】

ここで特に図 (a) 乃至 (d) を参照するに、本発明で使用するためのESA薄膜の組み立て工程の実施例は下記のようなものである。プラスチック基板1は表面の不純物を除去するために洗浄され、及び基板の分子表面でネットチャージ2を生成するために洗浄される。ネットチャージ領域は実施例の手法で図10 (a) のマイナスとして示され、しかしマイナス若しくはプラスであるかもしれない。基板1は図10 (a) で平に示されており、基板が平らであるか、若しくは任意の特定の表面の輪郭若しくは型を有することは必要としない。

#### 【0040】

ここで図10 (b) を参照するに、基板1、ネットチャージ領域2、基板に層4を形成するカチオンのポリマー分子3を示している。ここで、ポリマー分子が代表的であり、非分子のクラスター若しくは最も外側にネットのプラス荷電の分配を備える別の同様の大きさの物質の変わりであるかもしれない。

#### 【0041】

図10 (c) は基板1、ポリマー分子の第一層4、及び追加的にマイナスに荷電された単一層5を示す。ほぼ球状粒子であるマイナスに荷電したクラスターが示されるが、しかし、一般的に、マイナスに荷電したクラスターの異なる大きさ、型、及び構造は、それらの合成方法に依存して使用されるかもしれない。

#### 【0042】

図10 (d) は、図10 (c) で示されるクラスターの層の上部に、ポリマー分子の第二層6のさらなる追加を示す。図10 (b) でのように、それらの分子はプラスの電荷を有するので、それらはカチオンである。分子6がポリマーとして示されているが、それらは一般的にプラス電荷のクラスターであるか若しくはマイナス電荷のクラスターであるかもしれない。加えて、クラスターとポリマー分子の代替となる層、若しくはクラスターとクラスターの代替となる層、若しくはクラスターと別の分子の代替となる層は連続して加えられるかもしれない。一

方で、各層は事前に沈着した層の電荷と対する電荷を有する。この電荷の反転が遂行される限り、層の物質は、合成の多層システムを通して変化するかもしれない。

#### 【0043】

この発明は層から層へと互いの上に反対に荷電した物質の多層を加えることを熟考することが理解されるべきである。この好ましい集合する厚さは、層で使用する物質及び適用に依存して変化するだろう。

#### 【0044】

一方で図10(d)は反対に荷電した基板に対して付着するマイナスに荷電した層を示しており、逆の配置はまた本発明の範囲内であることが理解されるべきである。下記に議論されるように、実際の生産は、チャージ粒子若しくはポリマーを含有する槽内に基板を連続的に浸漬するかもしれない。層が適用される基板は、自然に荷電した物質からなることができるか、若しくは荷電された表面を生成するように処理できるかもしれない(例えば、化学的露出、エッチング、プラズマ等によって)。

#### 【0045】

ここに参照として組み入れられる米国特許出願番号6,114,099は多層化フィルムの自己集合を記載し、それらの技術は本発明で使用できる。米国特許出願番号6,114,099はまた、パターン化された多層を記載している。膜コーティングは選択的に適用され、基板の全表面はコーティングされることを必要とされないことが認識されるだろう。例えば、コーティングされるべき基板が尿のカテーテルである場合、好ましくは、身体に挿入されるべきカテーテルの先端のみがコーティングされる。

#### 【0046】

幾つかの特定の物質が、装置が接触する際の生物学的物質(例えば、細胞、組織、器官、体液など)で生体適合性を装置(例えば、移植可能な構成要素、薬剤送達装置、カテーテル等)に与えるために基板に多層化コーティングの形成において活用されるように識別される一方、別の物質は本発明の範囲内で生体適合性を増強するために使用されるかもしれない。実際に必要とされることは、基板の

すべて若しくは一部分をコーティングする多層化コーティングにおいて、隣接する層はイオンの誘引（静電引力、イオン結合若しくは層を共に保持する隣接層で複数のプラス及びマイナス電荷を含む任意の別の現象を参照）によって共に保持され、少なくとも一つの層は基板で使用される物質よりも比較的生体適合性が高いことである。

【0047】

実施例の手法でここに記載のESA工程は制限されず、修正及び変更がなされることが認識するだろう。

【0048】

本発明は、室温で反対に荷電したイオンの水性溶液に荷電した基板の交互の浸漬で行なわれる、ESA方法を使用するかもしれない。かかるESA工程は、室温で互い違いになるイオン分子の簡素な浸漬を使用し、及び基板を劣化若しくは破壊することなく、プラスチック、セラミック、金属若しくは組織を含有する任意のほぼ固体物質の基板での薄膜の組み立てを使用することで、超低コストの製造が可能になる。その工程は、任意の大きさ及び型を備える均一な薄膜を提供する。加えて、基板にESA工程によって形成される薄膜は荷電された表面を提供し、及び骨芽細胞、骨を成形する細胞及び他の細胞との付着を改善するかもしれない。

【0049】

本発明による工程の好ましい実施態様において、薄膜の層から層への構造を得るために、基板は、ポリマー若しくはフラーレンの開始物質を含有する溶液に浸漬される。均一な薄膜を得るために、浸漬処理において、溶液の濃度及びpH値は注意深く制御される。

【0050】

本発明は、C<sub>60</sub>を含有する溶液において、C<sub>60</sub>の高濃度において凝集が発生するために、C<sub>60</sub>溶液の好ましい濃度は $5 \times 10^{-4}$  Mよりも低くすべきである。

【0051】

本発明で使用可能な基板は特定に制限されておらず、任意の型の物体若しくは

物質で薄膜コーティングを受けるであろう任意の表面の輪郭を有し、生体適合性コーティングを受けるための任意の物体若しくは物質であるかもしれない。物質はチタン合金であり、好ましくは $Ti_6Al_4V$ であるかもしれない。骨移植において適切な基板が使用されるかもしれない。基板として、生体活性ガラスが使用されるかもしれない。基板は、ポリマーから、好ましくはポリエステルから本質的になるかもしれない。好ましい実施態様における本発明は、クオーツである基板を提供する。別の好ましい実施態様において、基板はガラス、プラスチック、金属若しくはセラミックである。また別の好ましい実施態様において、基板は組織工学において適切である。

#### 【0052】

本発明において、少なくとも一つの $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、若しくは $TiO_2$ の酸化金属のナノクラスターは、任意に静電気の自己集合を取り入れるかもしれない。高純度のアルミナ( $Al_2O_3$ )及びジルコニア( $ZrO_2$ )は、生体適合性物質として最も広く使用されるセラミックスであり、酸性状態のプラス電荷の特性によって、それらはESA工程による薄膜の組立てに適している。さらに、チタニア( $TiO_2$ )は生体適合性が高いものと考慮され、チタン及びチタン合金の表面に形成される。さらに、チタニアのナノクラスターは、透過電子顕微鏡法によって測定され約2 nmの得られる $TiO_2$ のナノ粒子の大きさ、及び3よりも低いプラスに荷電したpHを得るために、水性の塩酸溶液で四塩化チタン( $TiCl_4$ )の反応によって合成されるかもしれない。

#### 【0053】

本発明は、 $TiO_2$ 溶液が使用される場合に、好ましくはpH値がどんなに高くとも3に調節され、さもなければ酸化金属の沈澱が薄膜の品質に影響を与えるであろうことが判明している。

#### 【0054】

加えて、幅広く様々な荷電された物質は、ナノクラスター、“バツケイボール”、金属のナノクラスター、セラミックのナノクラスター、ポリ電解質、及びイオン化ポリマー等で互い違いの層として使用されるかもしれない。本発明の実行の範囲内に関する限り、任意に含まれた物質が薄膜の生体適合性に干渉しない。

物質はそれ自体が非生体適合性であるかもしれないが、しかし薄膜の生体適合性を破壊することなく本発明による薄膜に含まれる可能性があり、そのような場合において、かかる任意に含まれた物質を含有する膜は本発明の範囲内であることが認識されるかもしれない。

#### 【0055】

本発明により構成された膜の単一層は、一般的に約0.1乃至100ナノメートルの厚さを有する。本発明により構成されたフィルムは、約0.1乃至100ナノメートルの所望の厚さを有するかもしれないし、何千何百もの単一層から構成されるかもしれない。少なくとも一つの層を有する任意の表面の処理は、本発明の範囲内であるだろう。好ましくは、フィルムの厚さは、約1nmよりも広い厚さである。

#### 【0056】

本発明による工程の最も好ましい実施態様において、薄膜の組み立ては室温である。

#### 【0057】

好ましい実施態様の本発明は、開始物質から静電的に自己集合された複数層を含有する生体適合性な構成を提供する。開始物質はポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、ポリ（メタクリル酸）、ポリ（1-リジン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（D-グルコサミン）、ポリ（1-グルタミン酸）、ポリ（ジアリルジメチルアミン）、ポリ（エチレンイミン）、ヒドロキシフラーレン若しくは長鎖のフラーレン（例えば、側鎖は10個の炭素よりも長い）又は前述に列記したそれらの組み合わせであるかもしれない。

#### 【0058】

開始物質に加えた生体適合性な構成は、その生体適合性を干渉しない任意の別の物質を含むかもしれない。好ましくは、本発明によるかかる生体適合性な構成及び生体適合性物質は、薄膜として形成されるか若しくは薄膜内に形成される。最も好ましいかかる薄膜は、基板を生体適合性にするように使用される。

#### 【0059】



有利に、静電気の自己集合による構成は、一様で均質である薄膜を提供する。

【0060】

別の好ましい実施態様において、本発明は、本発明による工程及び少なくとも一つの薬剤によって基板を生体適合性にする事を含有する、薬剤送達装置を提供する。薬剤は、多層構造内で一つ以上の層として組み入れられるかもしれないし、若しくは多層構造の表面層と関連するであろう。

【0061】

さらに、さらなる好ましい実施態様において、本発明は、本発明による工程によってなる医療装置を提供する。

【0062】

医療装置は、移植のための組織が装置の生体適合性のコーティング表面を介して構築してもよいものであるかもしれないし、特定の器官から得られる植えつけられた細胞であるものかもしれない。

【0063】

医療装置において、薄膜は、細胞成長のために細胞の付着を増大する電荷を有する露出された表面（つまり、基板と直接的に接触しない表面）を有する。

【0064】

本発明による医療装置において、基板は特に限定されず、透析で使用する管材料、心肺装置で使用する管材料、別のプラスチックの管材料、別のゴムの管材料、包帯材、合成物質、金属物質、絶縁材、半導体物質、人工腰、チタン基板、ペースメーカー、プラスチック基板、カテーテル物質、ステント物質、及び医療装置に使用される別の物質であるかもしれない。

【0065】

さらに、本発明のESA工程によりなる薄膜コーティングは多機能性を有し、本発明は有利とするためにかかる多機能な性質を使用することが認識されるだろう。例えば、本発明によるコーティングは、ステントに関して有利な特徴である、幾つかの異なる血液凝固メカニズムを妨げるかもしれない。

【0066】

好ましい実施態様において、本発明は、基板と、及び基板の表面の少なくとも

一部分に位置する多層化コーティングを含有する、生物学的な物質と接触するための装置を提供し、ここで多層化コーティングの隣接する層はイオンの誘引によって共に保持され、多層化コーティングの少なくとも一つの層は、基板の基板物質よりも比較的より生体適合性が高い物質からなり、それによって多層コーティングは、生物学的な物質で装置に生体適合性を与える。少なくとも一つの層は、例えば、ポリ（ビニルピロリドン）、ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、ポリ（メタクリル酸）、ポリ（１－リジン）、ポリ（エチレングリコール）、ポリ（Ｄ－グルコサミン）、ポリ（１－グルタミン酸）、ポリ（ジアリルジメチルアミン）、ポリ（エチレンイミン）、ヒドロキシフラーレン、長い側鎖のフラーレンである。かかる装置において、多層化コーティングは１０の個々の層よりも多い層を含むかもしれない。多層化コーティングは異なる物質からなる少なくとも二つの層を含むかもしれない。

#### 【0067】

別の好ましい実施態様において、本発明はまた、生物学的物質で装置に生体適合性を与える方法を提供する。かかる方法は基板表面の少なくとも一部分に多層化コーティングを適用することによって実行され、ここで多層化コーティングの隣接する層はイオンの誘引によって共に保持され、多層化コーティングの少なくとも一つの層は、基板の基板物質よりも比較的より生体適合性が高い物質からなる。

#### 【0068】

本発明者は、接触角面の特徴付け及びフーリエ変形赤外線反射吸着分光学（FT-IRAS）を使用して牛アルブミンでのインビトロたんぱく吸着研究を含有する、本発明によるESA多層フィルムを作り、及び試験した。この結果は、ESA工程により生体材料で組み立てられた微細合成の薄膜は、細胞の付着及び組織工学での成長において幅広い潜在的な適用を有することを示唆する。

#### 【0069】

実験と試験は下記のように実行された。

#### 【0070】

すべての化学薬品は試薬若しくはHPLCグレードである。アルミナ（Al<sub>2</sub>

O<sub>3</sub>) 及びジルコニア (ZrO<sub>2</sub>) は、アルファエイスール (Alfa Aesar) から購入し、ポリ (ビニルピロリドン) (PVP)、ポリ (ジアリルジメチルアミン) (PDMA)、ポリ (エチレンイミン) (PEI)、フラーレン (フレイイト、C<sub>60</sub> と C<sub>70</sub> の混合)、発煙性の硫酸、及び四塩化チタンはアルドリッチから購入し、ポリ (メタクリル酸) (PMA) はポリサイエンスインク (Polysciences Inc) から購入した。チタニア (TiO<sub>2</sub>) 及びポリヒドロキシル化フラーレンは我々の研究室で合成した。クオーツは ELCAT, Inc から購入した。牛血清アルブミン (BSA) はアルファエイスールから購入し、精製を行わずに使用した。超純水はバーンステッドナノピュア III システムから得られた。FT-IR スペクトルは、高感度水銀-カドミウム-テルル化物検出器を備える BIO-RAD FTS 6000 分光計で得られ、UV-Vis スペクトルは Hitachi Model U-2001 分光計に記録された。原子力顕微鏡 (AFM) Digital Instruments Dimension (登録商標) 3100 は、組み立てられた薄膜の画像を提供するために使用された。薄膜の水の接触角の測定は、Rame-Hart, Inc の接触角ゴニオメーターで実行された。

#### 【0071】

##### チタニアの合成

四塩化チタン (99.9%, 44 ml) は水性の塩酸溶液 (2 M, 156 ml) に添加され、チタニアの溶液を得るために 0℃ で非常にゆっくりと活発に攪拌された。水性溶液は 0.16 M になるまで Milli-Q 水で希釈され、水性の NaHCO<sub>3</sub> の添加によって pH は 2.5 に調整された。

#### 【0072】

##### 機能的フラーレンの合成

発煙性の硫酸 (30% SO<sub>3</sub>, 10 ml) のフラーレン 1 (0.50 g, 0.682 mmole) の混合は、60℃ まで加熱され、N<sub>2</sub> の存在下で 3 日間攪拌された。次いで、結果となる懸濁はジエチルエーテルに滴下されて、得られた沈殿は分離され、褐色からオレンジ色の固体 (0.63 g) である環状硫酸のフラーレン 2 を産出するために真空中で乾燥する前にエーテルで 3 回洗浄し、エーテ

ル／アセトニトリル（2：1 V／V）で2回洗浄された。水（10ml）での2（0.62g）の加水分解は、ポリヒドロキシル化フラーレン3（0.502g, 0.555mmole, フラーレンからの総収率は81.3%）：FT-IR  $\text{cm}^{-1}$  3320 (br, S, OH)、1640 (s, C=C)、1044 (s, C-O-C)を得るために、 $\text{N}_2$ の存在下で10時間の攪拌が80℃で実行された。

#### 【0073】

生体適合性薄膜のESA組み立て及び特徴付け

合成ポリダイの多層薄膜は、様々な生体適合性物質を備えるクォーツ基板で自己集合した。浸漬処理で使用される水性溶液の濃度は、下記のようなものである： $\text{Al}_2\text{O}_3$ （20mg/ml）； $\text{ZrO}_2$ （20mg/ml）； $\text{TiO}_2$ （0.16M）；PMA（0.01M）；PVP（0.1M）；ポリヒドロキシル化フラーレン（ $2.5 \times 10^{-4}$  M）。Milli-Q水は、すべての実験とすべての洗浄段階で使用された。クォーツ基板は過酸化水素水及び濃縮された硫酸（3：7 V／V）の混合物で2時間処理され、次いで、ESA工程で使用する以前にMilli-Q水で洗浄された。各基板は物質のプラスに荷電した溶液で特定時間浸漬され、水で洗浄されて、次いで物質のマイナスに荷電した溶液で特定時間浸漬された。浸漬工程は、望ましいだけ多く繰り返すことができる。UV-Vis分光光度計は、多層構造の成長の定量と同様に、薄膜の吸収及び伝達特質を識別するために使用された。ESA工程の状態は表1に概略している。

#### 【0074】

#### 【表1】

表1：薄膜の組み立てにおけるESA状態

物質	溶液のpH値	浸漬時間(分)	洗浄のpH値
PVP/PMA	4.5	3.0	5.0
PEI/PMA	4.5	3.0	5.0
Al <sub>2</sub> O <sub>3</sub> /PMA	4.0	3.0	4.0
ZrO <sub>2</sub> /PMA	3.5	3.0	3.0
TiO <sub>2</sub> /PMA	9.0	3.0	3.0
PDDA/C <sub>60</sub>	4.0/5.5	2.0/5.0	9.0

#### 薄膜のタンパク質吸着

モデル血漿タンパク質として一般的に使用されるBSAが使用された。15 mg/mlのBSA溶液のリン酸で緩衝する食塩水の緩衝液(0.01 M, pH=7.4)が3時間内に使用された。30の二重層膜はESA工程によって金がコーティングされたガラスの表面(1インチ×1インチ)で組み立てられる。試験の薄膜は表1に示される時間でBSAバッファー溶液に浸漬され、次いで、Milli-Q水で洗浄され、IRスペクトルを読取る前に窒素の流れで乾燥される。

#### 【0075】

各場合にクォーツと金プレートのガラス基板を用いて、30の二重層は、表1のコーティング状態により各基板で組み立てられた。

#### 【0076】

UV-Visスペクトルは、組み立てられた多層薄膜のESA工程をモニターするために得られた。典型的なスペクトルは、図2(PVP/PMA)及び図3(PDDA/C<sub>60</sub>)で示されている。図2は、5、10、15、20、25、及び30の二重層のそれぞれにおいて示される結果を伴う、PVP/PMA ESAフィルムのUV-Visスペクトルのグラフである。図3は、5、10、15、20、25、及び30の二重層のそれぞれにおいて示される結果を伴う、PDDA/C<sub>60</sub> ESAフィルムのUV-Visスペクトルのグラフである。

#### 【0077】

図2及び3を参照するに、ほとんどの場合において、二重層の追加を伴う線形増加は、各二重層が薄膜成長に対する物質の等量を貢献していることを示唆している。

#### 【0078】

A F Mの表面画像化技術は、膜表面の均質、粒の分配、及び欠損の形成に関して、生成された薄膜を特徴付けるために使用された。

#### 【0079】

クオーツ基板に沈着したE S A多層集合体のA F M画像は室温で得られた。ピラミッド形のA F M先端及びカンチレバーはエッチングされたシリコンプローブで作られてた。画像は、ちょうどカンチレバーの振動周波数（典型的には250乃至325kHz）より低く先端を共振させて、空気中のタッピングするモードに集められた。走査のための振動周波数は、共振よりも低い0.1乃至3kHzにセットされた。典型的な画像は図4及び5に示された。

#### 【0080】

図4は30の二重層PVP/PMA薄膜のA F M画像である。図5は30の二重層ZrO<sub>2</sub>/PMA薄膜のA F M画像である。図4及び5の各々において、左図は高さ画像であり、右図は位相画像である。図4及び5の画像は1Hzの走査率及び512x512ピクセルのデータ収集解像度で獲得される。画像は、フィルムが一様で、表面の損傷若しくは破損を明かに示していないことを示唆している。さらに図5の画像において、基板の平面に位置するナノクラスターの規則的な薄い小板が観察され、それらは20nmのほぼ様な直径で表面に密接にパックされる。本発明は、陰イオンとカチオンの単層間の強い静電的相互作用は、薄膜の高度に様なナノ構造に帰着すると信じられている。

#### 【0081】

##### 接触角表面の特徴付け

接触角は相対的な表面得エネルギーの測定を提供し、したがって、物質の潜在的な生体適合性の数多の示唆を提供する。接触角自体が生体適合性のインジケータを必要としない一方で、数多の可能な相関性は、タンパク質吸着挙動と物質表面での水の接触角との間で判明された。

## 【0082】

クオーツ基板での30の二重層ESA薄膜における水の接触角の測定は、下記の表2で示される測定を伴う、各検体での3つの異なる位置で実行された。結果は、酸素原子の高濃度を備える表面は高い湿潤性（小さい接触角）を表すために周知であるという事実に関して解釈された。図2に示される実験データから、酸素含有率が高い $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PMA}$ 、 $\text{ZrO}_2/\text{PMA}$ 、及び $\text{TiO}_2/\text{PMA}$ の集合ペアは $-\text{COOH}$ 及び酸化金属の酸素原子によって引き起こされ、 $30^\circ$ よりも小さい水の接触角を有する。一方で、PVP、PDDA、及びPEIは、かかる酸素に基づいた機能基を有せず、この事実が3つのポリマーの集合のペアが良好な湿潤性を示さない理由であるかもしれない。接触角の測定からのこれらの観察は、血液（組織）と生体材料表面との間の相互作用に関係がありえる、表面の特質に関する情報を提供する。

## 【0083】

## 【表2】

表2：ESA多層膜の接触角

多層の集合	水の接触角 $\theta$ ( $^\circ$ )
PVP/PMA	45
PDDA/ $\text{C}_{60}$	52
PEI/PMA	55
$\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PMA}$	18
$\text{ZrO}_2/\text{PMA}$	25
$\text{TiO}_2/\text{PMA}$	28

## FT-IRASによるタンパク質吸着の測定

身体内の外来の物質は、生物の様々な機能的なユニットと接触し、その機能的なユニットの一つのクラスがタンパク質である。タンパク質は生物における機能的なユニットの重要なクラスであり、例えば、組織の構造のビルディングブロックとして、及び生きるための中心である触媒酵素処理における酸素及び二酸化炭素などの元素を伝達するための乗り物としてである。固体表面でのタンパク質の

吸着の挙動は、細胞表面受容体に結合するタンパク質として、臨床の移植片の生体適合性として、及び固相免疫測定としてなどの処理において重要な役割を担うために、現在のところかなり研究されている。タンパク質表面吸着の態様は、疎水性、静電気及び構造的作用、並びに運動問題を含む熱力学な問題を含む。表面に対するタンパク質の伝達が拡散制御されている場合、

【0084】

【数1】

$$\Lambda \propto C(Dt)^{1/2}$$

であり、ここで $\Lambda$ は表面に存在するたんぱく質量で、 $C$ は溶液中のタンパク質濃度で、 $D$ はタンパク質拡散係数で、 $t$ は時間である。

【0085】

身体において血液から移植片若しくは外来物質の表面へのタンパク質の初期の吸着は次ぎに続く移植の第一イベントの一つである。物質の生体適合性は、外来からの異物と身体の接触（すなわち形成率、厚さ及び吸着されたタンパク質の構成）の初期段階に続く、不可逆的に吸着されたタンパク質層の形成の特性によって高い度合いに決定される。生体材料表面のタンパク質吸着のインビトロな評価は、生体適合性の部分的な示唆としての米国国立衛生研究所の血液と物質との相互作用におけるガイドラインによって記載されている。血液と物質との相互作用におけるガイドライン、NIH出版 No. 85-2185（1985）。生体材料表面への細胞の付着における支配的な構造は、生体材料表面への初期の付着を容易にするように特別のタンパク質の吸着を促進する表面の静電気的特性と共に、自然界における静電気である。固体表面へのタンパク質の吸着は、細胞表面受容体へのタンパク質結合、臨床的な移植の生体適合性、及び固相免疫測定などの工程において重要な役割を担う。生体材料表面へのタンパク質の吸着は、生体適合性分析で使用される幅広い測定スティックの一つとなる。

【0086】



したがって、本発明者は、特に赤外線反射吸着分光学（IRAS）を用いて、本発明によるESAによって、集合した薄膜のタンパク質吸着特性を計測するために行なわれた。IRASは、金属及びドーブした半導体のような高度に反射する（非透明）固形物において有機薄膜の特性付けのために特に役立つ外部反射技術である。この技術は、高度に組織化され異方性の単層及び超薄膜を特徴付けるために使用されてもよい。IRASの感度は非常に高く、典型的には0.1乃至1単層で、分子システムに依存し、吸着質と単層の相互作用現象を研究することを可能にする。

#### 【0087】

IRASを用いて、本発明者は、6つの異なるESA多層集合：PVP/PMA, PDDA/C<sub>60</sub>, PEI/PMA, Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/PMA, ZrO<sub>2</sub>/PMA, 及びTiO<sub>2</sub>/PMAのタンパク質吸着挙動を調査した。IRASスペクトルは、各サンプルのアルブミンの吸着の前後で記録された。吸着以前のスペクトルは、後に得られるスペクトルから引かれ、引かれたスペクトルは膜表面のタンパク質吸着の最終結果を与える。IRAS吸収度のピーク下のエリアの増大は、吸着された量を決定するために使用でき、ピークの型の任意の変化は吸着された層の分子での構造的変化に関連付けできる。3つの集合したペア、PVP/PMA, PDDA/C<sub>60</sub>, 及びPEI/PMAは、1580 cm<sup>-1</sup> 乃至1630 cm<sup>-1</sup> 周辺の周波数の引かれた赤外線スペクトルでのアルブミンアミドの吸収度ピークを示した。アミド結合の位置は異なる表面から得られるスペクトルの明かな差を示した。それらのシフトは、おそらく、タンパク質が異なる固形表面に吸着される後で起こる構造的変化のバリエーションによって引き起こされる。下記の表3は、それら3つのESA形成型薄膜表面での吸着されたアルブミン（BSA）におけるアミドの周波数を列記する。

#### 【0088】

#### 【表3】

表 3 :

表面	アミド周波数 ( $\text{cm}^{-1}$ )
PVP/PMA	1628
PDDA/C <sub>60</sub>	1588
PEI/PMA	1593

しかしながら、再度、表3を参照するに、アミドピークは、他の3つの集合（ $\text{Al}_2\text{O}_3/\text{PMA}$ 、 $\text{ZrO}_2/\text{PMA}$ 、及び $\text{TiO}_2/\text{PMA}$ ）では観察されず、それらの表面で検出可能なアルブミンの吸着が発生しないことが示される。タンパク質の吸着と細胞の付着が適切な湿潤と共に表面で増強され、数多の親水性表面で阻害されることを研究が示している。それらの後者の3つの膜表面はすべて $30^\circ$ より小さい接触角を備える親水性表面であり、一方でPVP/PMA、PDDA/C<sub>60</sub>、及びPEI/PMA表面の湿潤性は適切な範囲内（接触角は約 $40^\circ$ 乃至 $50^\circ$ ）である。したがって、タンパク質吸着の結果は、おそらく表面の湿潤性の影響による。他の可能性のある理由は、PVP/PMA、PDDA/C<sub>60</sub>、及びPEI/PMA膜表面のアミノ基の存在がアルブミンの吸着を支援することであるかもしれない。この結果は表面のタンパク質の吸着の構造的態様を提示する。

## 【0089】

本発明による薄膜は、本発明による異なるESA薄膜での1時間のアルブミンの吸着後にIRASスペクトルからのアミド結合の強度を示す図6によって、さらに特徴付けられる。アルブミンの著しい量を吸着したそれらの3つのフィルムにおいて、PVP/PMAのESA表面は最も多い量を吸着し、PEI/PMAは最も少量を吸着した。

## 【0090】

力学研究は、ESA薄膜でのアルブミン溶液でコーティングされた基板において異なる吸着時間で実行された。個々のIRバンドの強度は、各々の図は本発明による表面へのアルブミン吸着の力学プロットである、図7、8、及び9でそれぞれ示されるように対時間で図示された。図7はPVP/PMAの膜表面におい

て、図8はPDDA/C<sub>60</sub>の膜表面において、図9はPEI/PMAの表面においての図である。アミド結合の強度は、各スペクトルのアミド結合吸収度ピーク下の統合されたエリアから計算される。

#### 【0091】

図7、8及び9から見られるように、PVP/PMA及びPDDA/C<sub>60</sub>の膜表面において、初期のアルブミンの吸着は、速度を落とし始めるおよそ30秒間において非常に迅速である。PEI/PMAの膜表面は、他の二つの表面よりも遅い速度でアルブミンを吸着し、さらに吸着されたアルブミンの量は非常に少ない。およそ5分後、試験された各事例において、吸着はほぼプラトーに達する。かかる挙動は、酸化工程の挙動と同様に拡散の挙動を制限された率を提案する。

#### 【0092】

前述で議論され、及び図に関連するデータから、ESA技術は、セラミック、ポリマー及びポリヒドロキシル化C<sub>60</sub>を含有する生体適合性物質を用いて基板に均質な薄膜を提供するために適用できることが認識されるだろう。接触角の表面の特徴付け及びインビトロのタンパク質吸着測定は、生体適合性特質が確認された、合成されたESA多層薄膜で実行された。FT-IRASスペクトルは吸着されたタンパク質の相対的な量を獲得するために使用され、及びある膜表面で力学的な吸着の挙動を分析するために使用されて、さらに本発明による薄膜の生体適合性を確認した。高い湿潤性を有するESA膜表面(Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/PMA, ZrO<sub>2</sub>/PMA, 及びTiO<sub>2</sub>/PMA)はコーティングの表面へのタンパク質の吸着を阻害し、一方で適切な湿潤を所有する表面(PVP/PMA, PDDA/C<sub>60</sub>, 及びPEI/PMA)は接触後に最初の数分間である量のタンパク質を迅速に吸着する。

#### 【0093】

本発明の好ましい実施態様は基板を使用するが、生体適合性物質は、所望の厚さの膜若しくはコーティングが成長した後で取り外してもよい基板にコーティングするためにESA技術を用いて構成してもよいことが認識されるだろう。

#### 【0094】

身体における移植は生体適合性物質における使用だけでなく、生体適合性物質は、さらに生物学的物質と接触するように身体の外側で使用されるかもしれないことが認識されるだろう。

【0095】

本発明は好ましい実施態様に関して記載されているが、本発明が付随の請求項の趣旨及び範囲内で修正されて実行できることを当業者は認識するだろう。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明で開始物質として使用されるポリマーの化学的構造を示す。

【図2】

本発明による薄膜におけるUV-Visスペクトルのグラフである。

【図3】

本発明による薄膜におけるUV-Visスペクトルのグラフである。

【図4】

本発明による薄膜のAFM画像である。

【図5】

本発明による薄膜のAFM画像である。

【図6】

本発明による異なるESA薄膜におけるアミド結合の強度のグラフである。

【図7】

本発明による薄膜表面上に対するアルブミンの吸着のグラフである。

【図8】

本発明による薄膜表面上に対するアルブミンの吸着のグラフである。

【図9】

本発明による薄膜表面上に対するアルブミンの吸着のグラフである。

【図10a】

本発明による静電気の自己集合によってなる薄膜の断面図である。

【図10b】

本発明による静電気の自己集合によってなる薄膜の断面図である。

【図10c】

本発明による静電気の自己集合によってなる薄膜の断面図である。

【図10d】

本発明による静電気の自己集合によってなる薄膜の断面図である。

【図1】

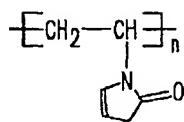


FIG. 1A

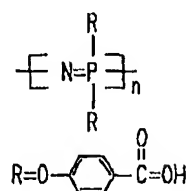


FIG. 1B

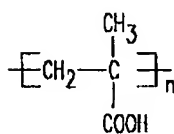


FIG. 1C

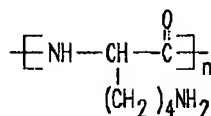


FIG. 1D

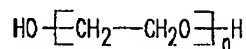


FIG. 1E

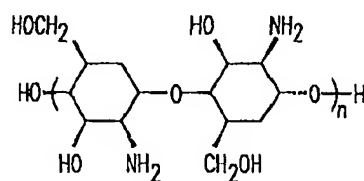


FIG. 1F

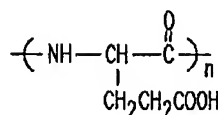


FIG. 1G

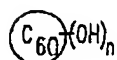


FIG. 1H

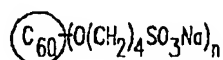


FIG. 1I

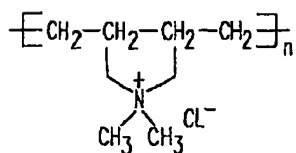


FIG. 1J

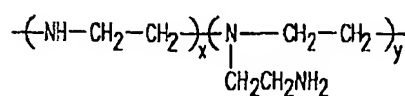
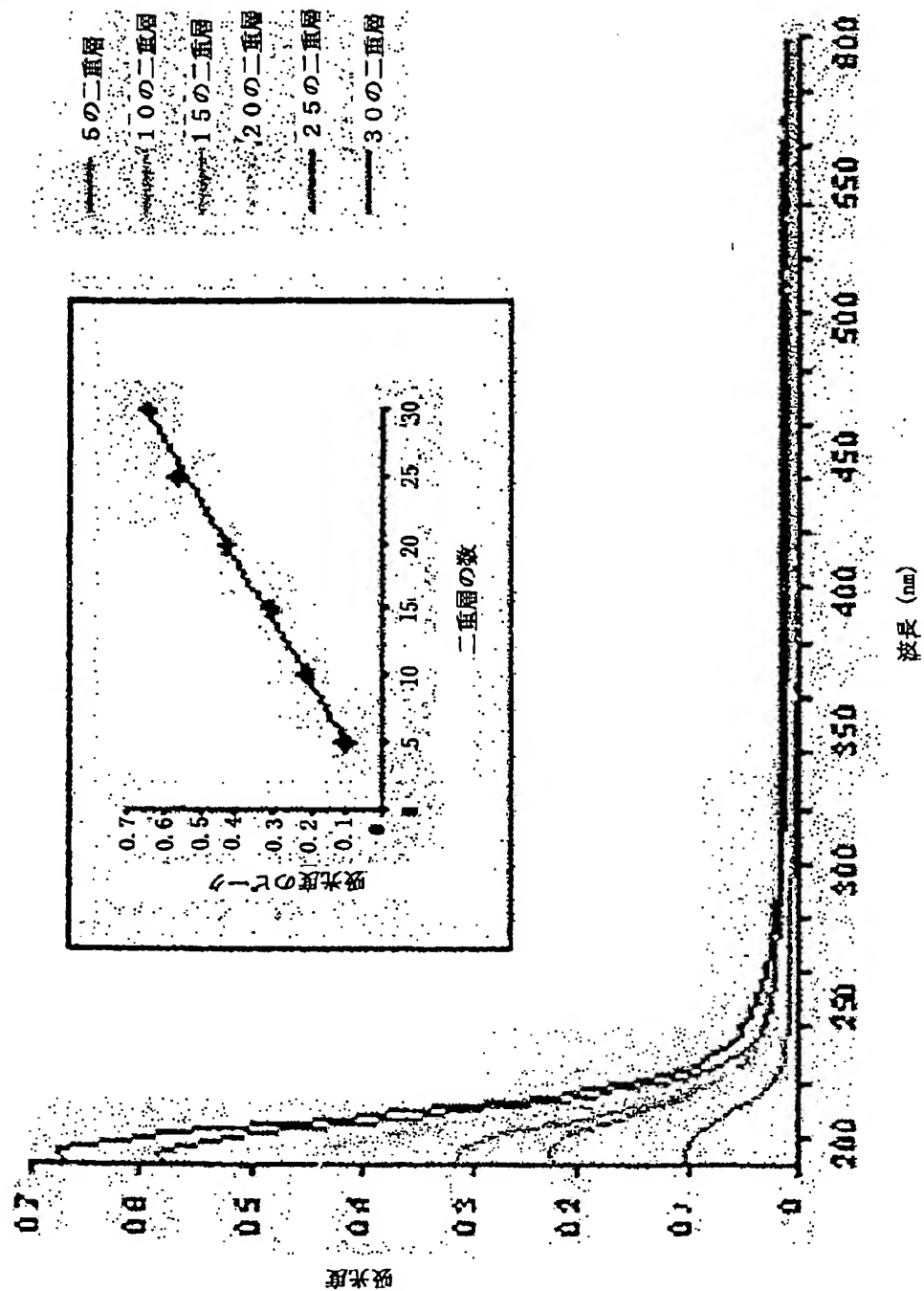
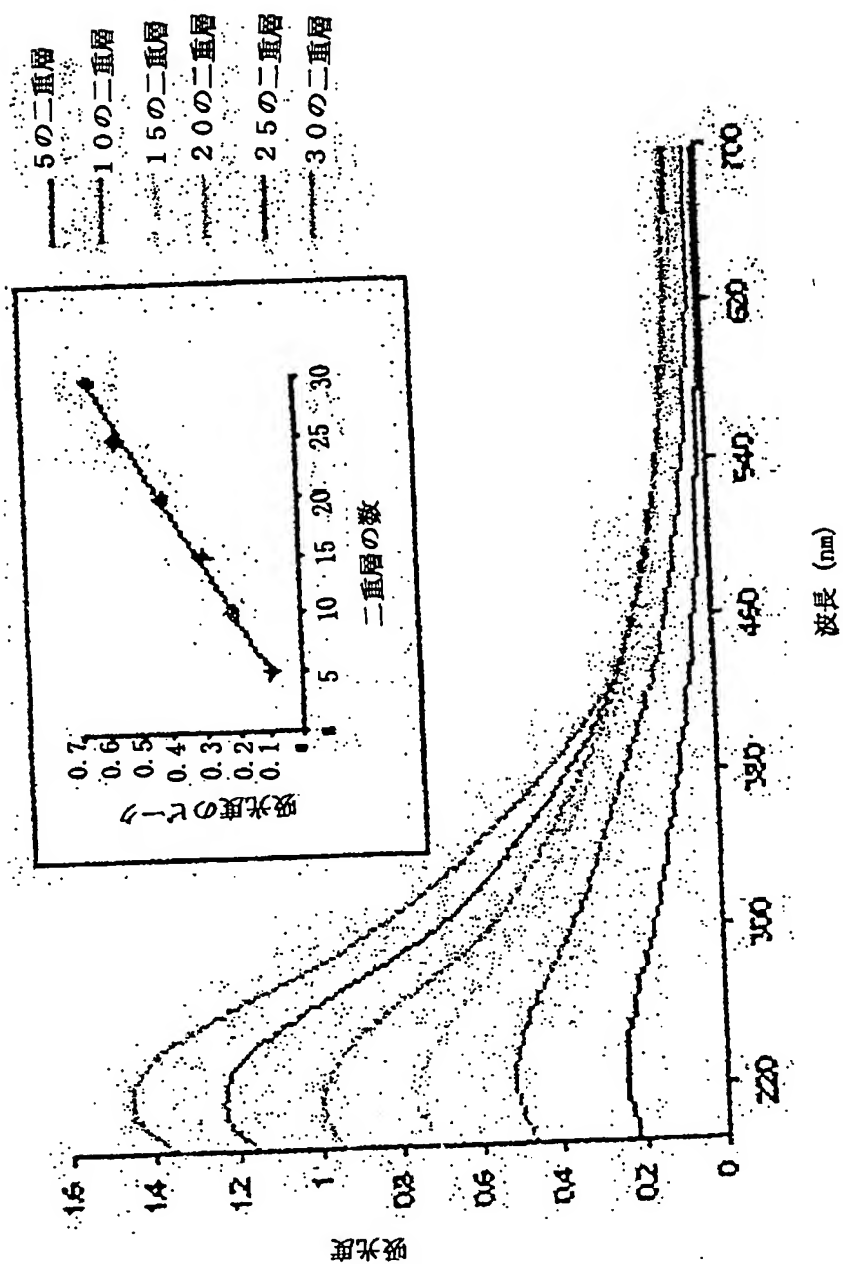


FIG. 1K

【図2】



【図3】



【図4】

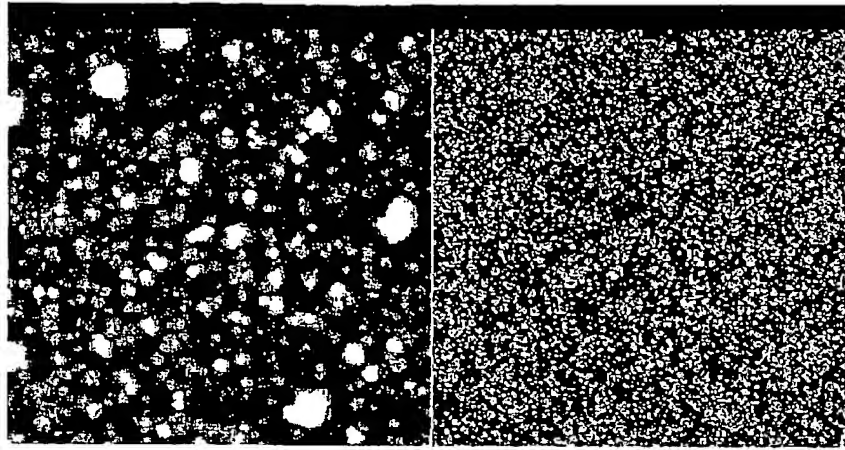


FIG. 4

【図5】

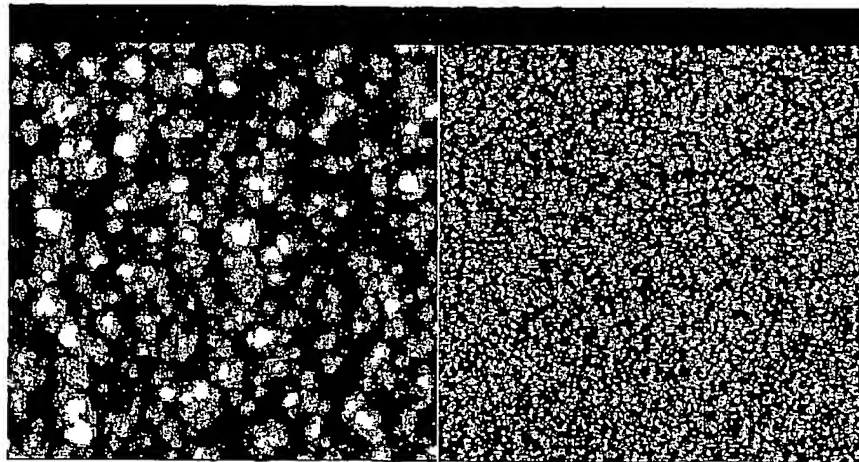
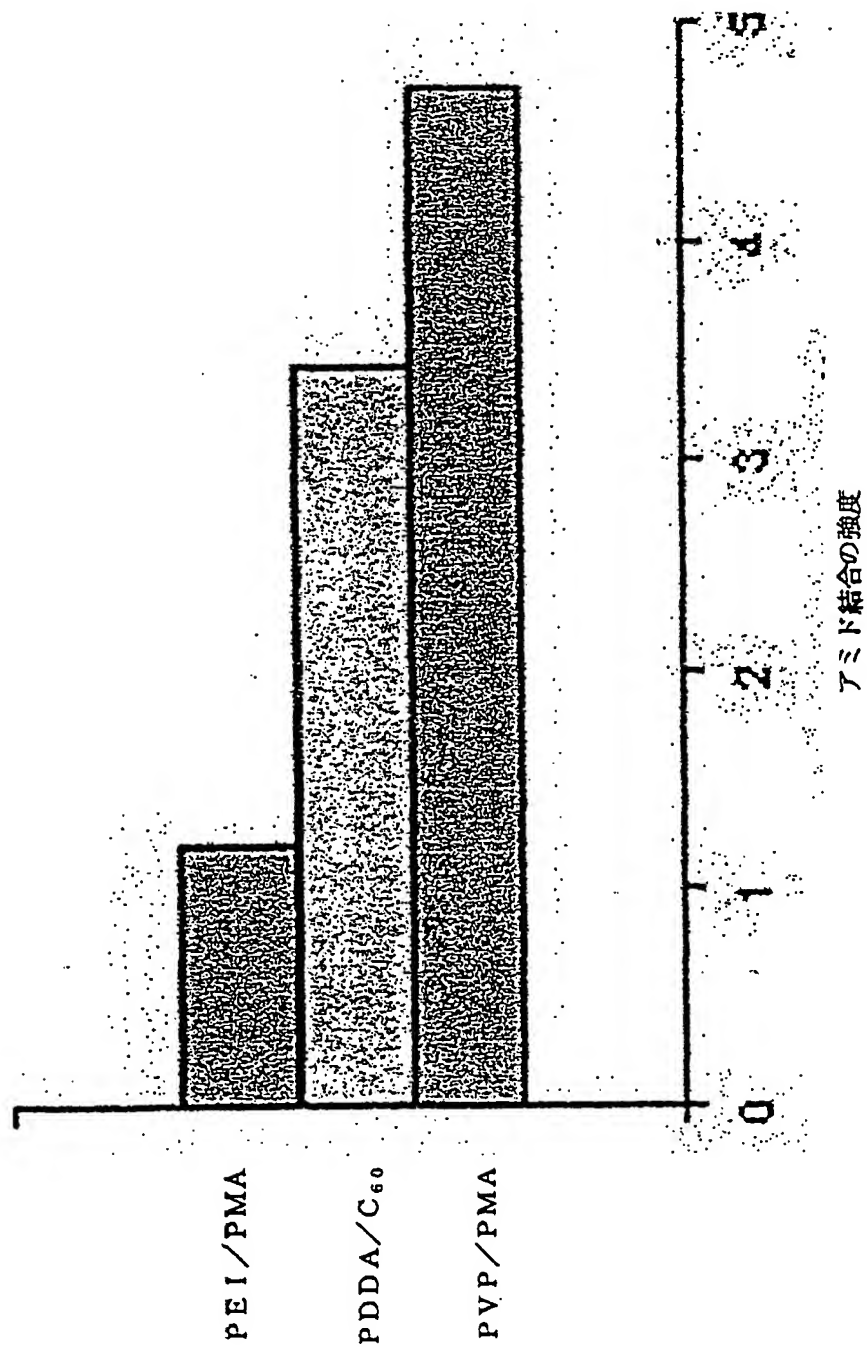


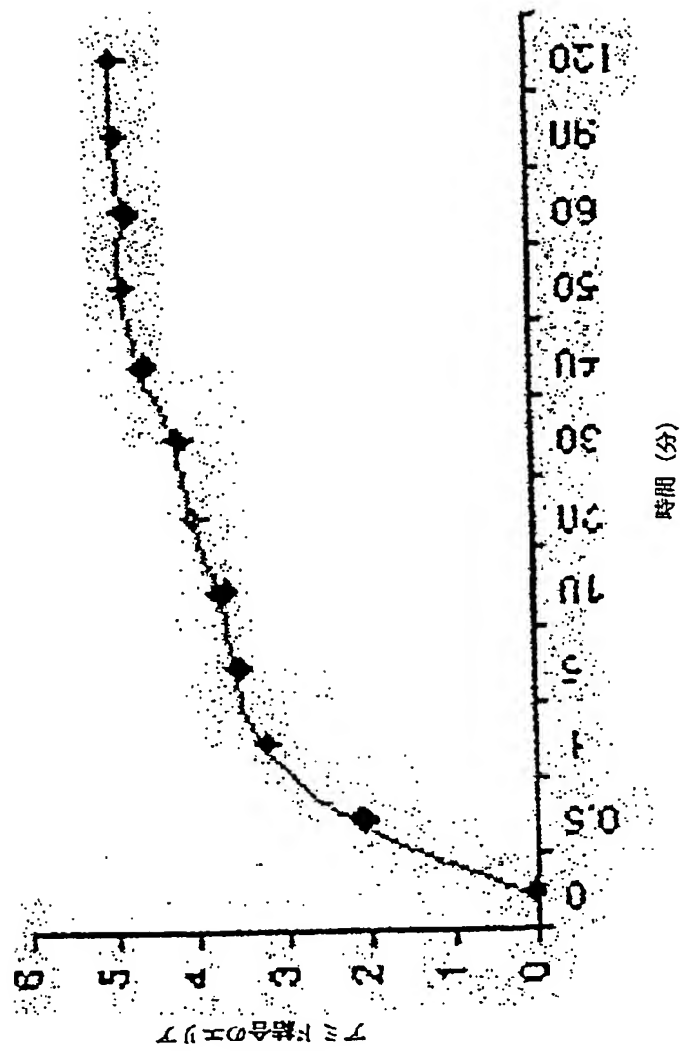
FIG. 5



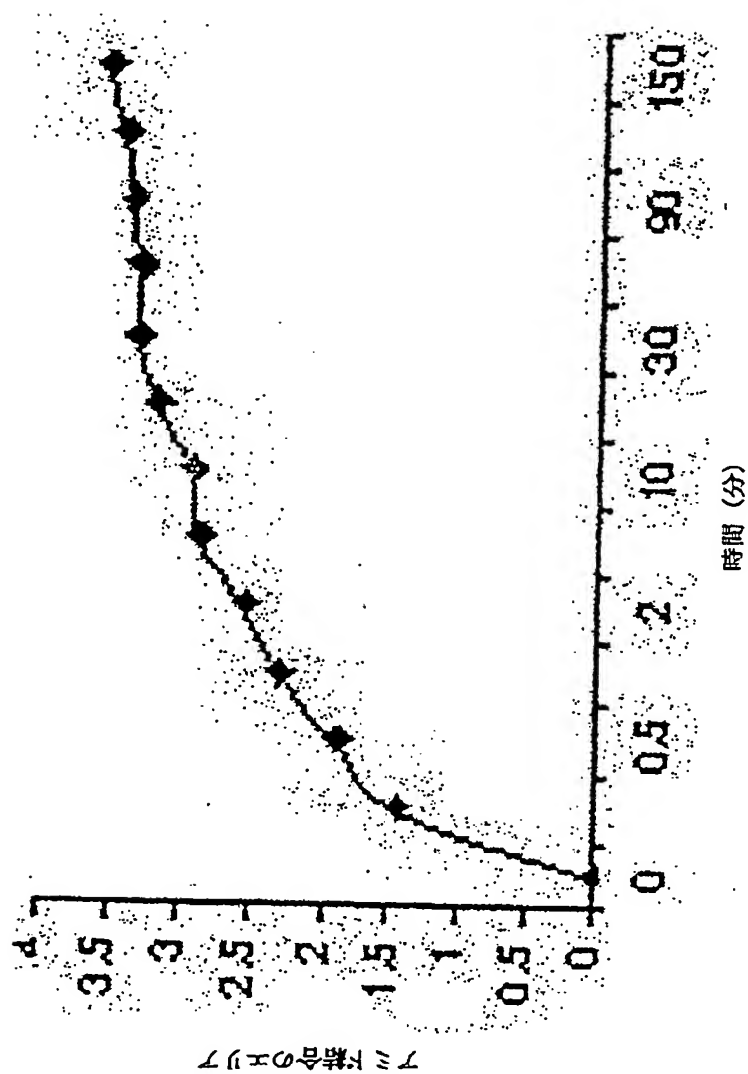
【図6】



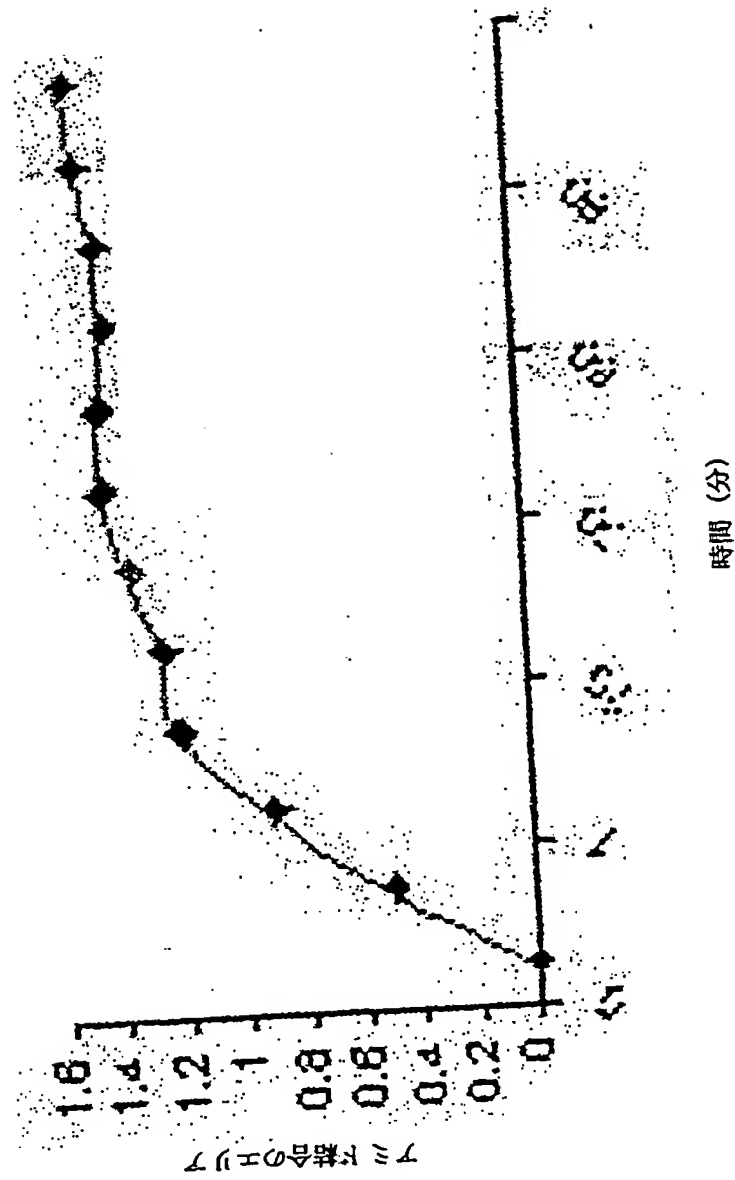
【図7】



【図8】



【図9】



【図10A】

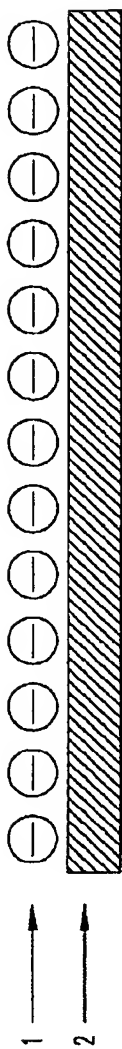


FIG. 10A

【図10B】

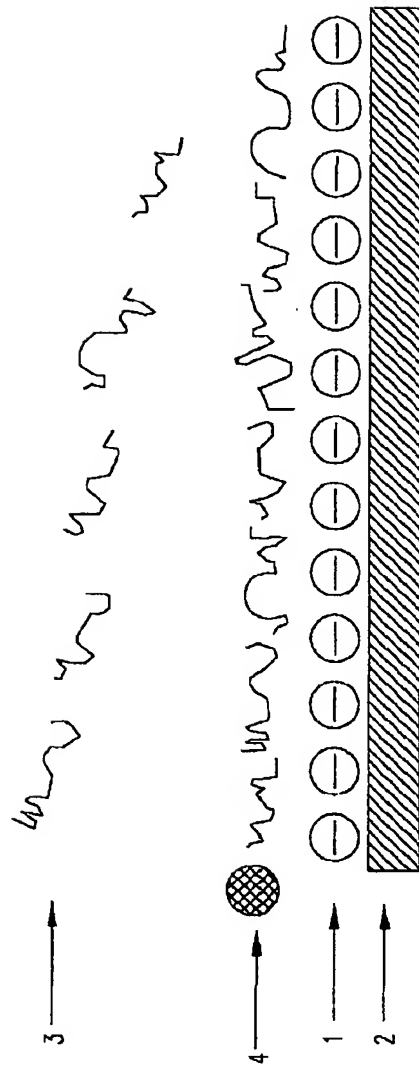


FIG. 10B

【図10C】

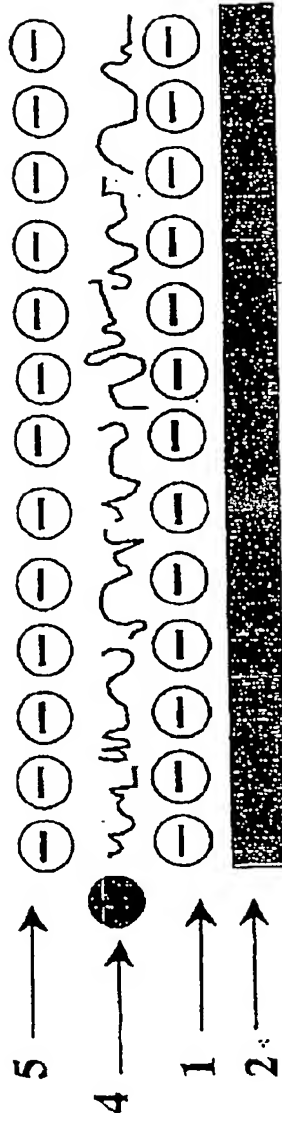


Figure 10(c)

【図10D】

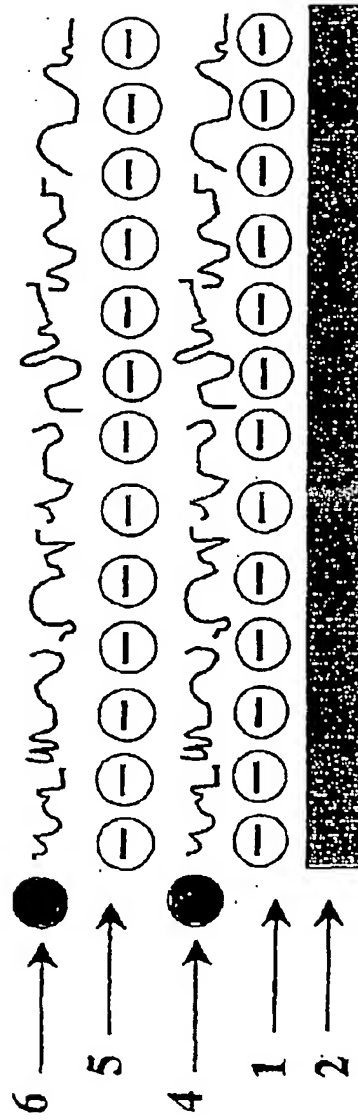


Figure 10(d)



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成14年7月15日(2002. 7. 15)

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 基板を生体適合性にする工程であって、  
荷電した基板の少なくとも一部分を反対に荷電した開始物質と接触する段階と、及び静電気の自己集合によって前記基板の互い違いに荷電した分子層の多層化膜を構成する段階を含有し、

前記基板はセラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含み、

前記開始物質は、

ポリ(ビニルピロリドン)、

ポリ{ビス(カルボキシラトフェノキシ)ホスファゼン}、

ポリ(メタクリル酸)、

ポリ(1-リジン)、

ポリ(エチレングリコール)、

ポリ(D-グルコサミン)、

ポリ(1-グルタミン酸)、

ポリ(ジアリルジメチルアミン)、

ポリ(エチレンイミン)、

ヒドロキシフラーレン、及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択されることを特徴とする基板を生体適合性にする工程。

【請求項2】 静電気の自己集合に参加することは $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、

及びTiO<sub>2</sub>から構成されるグループから選択される酸化金属であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項3】 個々の単層の厚さが約0.1nm乃至100nmあることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項4】 前記接触は前記基板の溶液への浸漬によることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項5】 前記基板はクォーツを含むことを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項6】 前記基板はガラス、プラスチック、金属及びセラミックから構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項7】 前記構成段階は室温で実行されることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項8】 前記基板は細胞工学において適切であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項9】 前記基板はチタン合金であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項10】 前記チタン合金はTi<sub>6</sub>Al<sub>4</sub>Vであることを特徴とする請求項9に記載の工程。

【請求項11】 前記基板は骨移植に適切であることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項12】 前記基板は生体活性ガラスであることを特徴とする請求項11に記載の工程。

【請求項13】 前記基板は本質的にポリマーからなることを特徴とする請求項1に記載の工程。

【請求項14】 前記ポリマーはポリエステルであることを特徴とする請求項13に記載の工程。

【請求項15】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含む基板と；

請求項1による工程によって前記基板を生体適合性にする事と；及び

少なくとも一つの薬剤と

を含有することを特徴とする薬剤送達装置。

【請求項16】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含む表面の少なくとも一つを含有し、

さらに、前記表面は請求項1による工程によって生体適合性にすることを特徴とする、医療装置。

【請求項17】 前記表面の上に植え付けられた細胞をさらに含有することを特徴とする請求項16による医療装置。

【請求項18】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板と；及び

ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ {ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン}、

ポリ（メタクリル酸）、

ポリ（1-リジン）、

ポリ（エチレングリコール）、

ポリ（D-グルコサミン）、

ポリ（1-グルタミン酸）、

ポリ（ジアリルジメチルアミン）、

ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択される開始物質から静電的に自己集合した複数層の前記基板上への沈着から本質的になることを特徴とする生体適合性な構成。

【請求項19】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板と；及び

ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ {ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン}、

ポリ（メタクリル酸）、  
ポリ（1-リジン）、  
ポリ（エチレングリコール）、  
ポリ（D-グルコサミン）、  
ポリ（1-グルタミン酸）、  
ポリ（ジアリルジメチルアミン）、  
ポリ（エチレンイミン）、  
ヒドロキシフラーレン及び  
長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択される開始物質から静電的に自己集合した  
複数層の前記基板上への沈着を含有することを特徴とする生体適合性な構成。

【請求項20】 静電的に自己集合した前記複数層は少なくとも100層  
であることを特徴とする請求項19に記載の生体適合性な構成。

【請求項21】 前記複数層は一様で均質であることを特徴とする請求項2  
0に記載の生体適合性な構成。

【請求項22】 前記複数層の各個々の層は約1nmよりも厚いことを特徴  
とする請求項21に記載の生体適合性な構成。

【請求項23】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及び  
ポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板と；及び、  
前記基板上に提供される

ポリ（ビニルピロリドン）、  
ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、  
ポリ（メタクリル酸）、  
ポリ（1-リジン）、  
ポリ（エチレングリコール）、  
ポリ（D-グルコサミン）、  
ポリ（1-グルタミン酸）、  
ポリ（ジアリルジメチルアミン）、  
ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン及び  
長い側鎖のフラーレン、  
とから構成されるグループから選択される少なくとも一つの開始物質の溶液で静  
電的に自己集合した薄膜とを含有することを特徴とする生体適合性な医療装置  
若しくは薬剤送達装置。

【請求項24】 少なくとも一つの適切に荷電した酸化金属ナノクラスター  
が含まれることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬  
剤送達装置。

【請求項25】 前記 $ZrO_2$ が含まれることを特徴とする請求項24に記  
載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項26】 前記 $Al_2O_3$ が含まれることを特徴とする請求項24に  
記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項27】 前記 $TiO_2$ が含まれることを特徴とする請求項24に記  
載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項28】 前記薄膜は可溶性ポリマーから調製されることを特徴とす  
る請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項29】 前記薄膜はポリ（ビニルピロリドン）から調製されること  
を特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項30】 前記薄膜はポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホス  
ファゼン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療  
装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項31】 前記薄膜はポリ（メタクリル酸）から調製されることを特  
徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項32】 前記薄膜はポリ（１ーリジン）から調製されることを特徴  
とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項33】 前記薄膜はポリ（エチレングリコール）から調製されるこ  
とを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項34】 前記薄膜はポリ（Ｄーグルコサミン）から調製されること  
を特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項35】 前記薄膜はポリ（１－グルタミン酸）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項36】 前記薄膜はポリ（ジアリルジメチルアミン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項37】 前記薄膜はポリ（エチレンイミン）から調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項38】 前記薄膜はヒドロキシフラーレンから調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項39】 前記薄膜は長い側鎖のフラーレンから調製されることを特徴とする請求項28に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項40】 前記薄膜は細胞増殖のための細胞の吸着を増大する電荷を有する前記基板と接触しない表面を有することを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項41】 前記基板は透析で使用される管材料であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項42】 前記基板は人工心肺で使用される管材料であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項43】 前記基板はプラスチックの管材料であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項44】 前記基板はゴムの管材料であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項45】 前記基板は包帯材であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項46】 前記基板は合成物質であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項47】 前記基板は金属物質であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項48】 前記基板は絶縁材であることを特徴とする請求項23に記

載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項49】 前記基板は半導体物質であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項50】 前記基板は人工腰であることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項51】 前記人工腰はチタンを含むことを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項52】 前記基板はペースメーカーであることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項53】 前記ペースメーカーはプラスチックを含むことを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項54】 前記基板はカテーテルであることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項55】 前記基板はステントであることを特徴とする請求項23に記載の生体適合性医療装置若しくは薬剤送達装置。

【請求項56】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する荷電した基板の少なくとも一部分が反対に荷電した開始物質と接触し、次いで

静電気の自己集合によって前記基板に入れ違いに荷電した分子層の多層化膜を構成する段階を含有し、前記開始物質がポリマーであることを特徴とする基板を生体適合性にする工程。

【請求項57】 静電気の自己集合に参加することは $ZrO_2$ 、 $Al_2O_3$ 、及び $TiO_2$ から構成されるグループから選択される酸化金属であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項58】 多層化膜が約0.1nm乃至100nmの厚さを有することを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項59】 前記接触は前記基板の溶液への浸漬によることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項60】 前記基板はクォーツであることを特徴とする請求項56に

記載の工程。

【請求項61】 前記基板はガラス、プラスチック、金属及びセラミックから構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項62】 前記構成段階は室温で実行されることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項63】 前記基板は細胞工学において適切であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項64】 前記基板はチタン合金であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項65】 前記チタン合金はTi6Al4Vであることを特徴とする請求項64に記載の工程。

【請求項66】 前記基板は骨移植に適切であることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項67】 前記基板は生体活性ガラスであることを特徴とする請求項66に記載の工程。

【請求項68】 前記基板は本質的にポリマーからなることを特徴とする請求項56に記載の工程。

【請求項69】 前記ポリマーはポリエステルであることを特徴とする請求項68に記載の工程。

【請求項70】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチックから構成されるグループから選択される物質を含む基板と；

前記基板を請求項56による工程によって生体適合性にするごとと；及び

少なくとも一つの薬剤と

を含有することを特徴とする薬剤送達装置。

【請求項71】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含む表面の少なくとも一つを含有し、

さらに、前記表面は請求項56による工程によって生体適合性にするごとを特



徴とする、医療装置。

【請求項72】 前記生体適合性表面上に植え付けられた細胞をさらに含有  
することを特徴とする請求項71による医療装置。

【請求項73】 ポリマーである開始物質が静電的に自己集合した複数層  
から本質的になり、前記層はセラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック  
及びポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板上に  
沈着することを特徴とする生体適合性物質。

【請求項74】 ポリマーである開始物質が静電的に自己集合した複数層  
を含有し、前記層はセラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及びポ  
リマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板上に沈着する  
ことを特徴とする生体適合性物質。

【請求項75】 静電的に自己集合した前記複数層は少なくとも100層  
であることを特徴とする請求項74に記載の生体適合性物質。

【請求項76】 前記薄膜は一様で均質であることを特徴とする請求項75  
に記載の生体適合性物質。

【請求項77】 前記薄膜は約1nmよりも厚いことを特徴とする請求項7  
6に記載の生体適合性物質。

【請求項78】 少なくとも一つの酸化金属ナノクラスターが含まれること  
を特徴とする請求項74に記載の生体適合性物質。

【請求項79】 前記ZrO<sub>2</sub>が含まれることを特徴とする請求項78に記  
載の生体適合性物質。

【請求項80】 前記Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>が含まれることを特徴とする請求項78に  
記載の生体適合性物質。

【請求項81】 前記TiO<sub>2</sub>が含まれることを特徴とする請求項78に記  
載の生体適合性物質。

【請求項82】 セラミック、ガラス、金属、金属合金、プラスチック及び  
ポリマーから構成されるグループから選択される物質を含有する基板と；及び  
前記基板の表面の少なくとも一部分に位置する多層化コーティングとを含有し  
、前記多層化コーティングの隣接層はイオンの誘引によって共に保持され、前記

多層化コーティングの少なくとも一つの層は前記基板の前記物質よりもより生体適合性が高い物質からなり、それによって前記多層化コーティングは前記生物学的な物質で前記装置に生体適合性を与えることを特徴とする、生物学的な物質と接触するための装置。

【請求項83】 少なくとも一つの前記層は、

ポリ（ビニルピロリドン）、

ポリ（ビス（カルボキシラトフェノキシ）ホスファゼン）、

ポリ（メタクリル酸）、

ポリ（1-リジン）、

ポリ（エチレングリコール）、

ポリ（D-グルコサミン）、

ポリ（1-グルタミン酸）、

ポリ（ジアリルジメチルアミン）、

ポリ（エチレンイミン）、

ヒドロキシフラーレン、及び

長い側鎖のフラーレン、

とから構成されるグループから選択されることを特徴とする請求項82に記載の装置。

【請求項84】 前記多層化コーティングは、10の個々の層よりも多くを含むことを特徴とする請求項83に記載の装置。

【請求項85】 前記多層化コーティングは、異なる物質からなる少なくとも二つの層を含むことを特徴とする請求項83に記載の装置。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

		International application No. PCT/US01/12042
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> IPC(7) : B05D 1/04 US CL : Please See Extra Sheet. According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) U.S. : 427/2.14, 2.24, 2.25, 2.26, 2.3, 2.31, 458, 466, 468, 470, 473, 474, 475, 483; 428/35.9, 36.91; 623/1, 2, 3, 22 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EAST		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,470,731 A (COCHRUM) 28 November 1995, abstract, col. 5, line 40.	1-87
Y, P	US 6,107,084 A (ONDA et al.) 22 August 2000, col. 2, lines 45-55, col. 3, line 10.	1-87
Y	US 5,453,121 A (NICHOLLS et al.) 26 September 1995, abstract, col. 4, lines 22-25.	2, 9-10, 24-27, 57, 64
Y	US 4,973,493 A (GUIRE) 27 November 1990, abstract, col. 4, lines 40-46.	1-87
Y, P	US 6,197,515 A (BAMDAD et al.) 06 March 2001, abstract, col. 2, lines 46-47, col. 7, lines 12-16, col. 11, lines 15-45, col. 12, lines 30-35.	2, 9-10, 24-27, 57, 64.
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "B" earlier document published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "E" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 22 MAY 2001		Date of mailing of the international search report 14 JUN 2001
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20231 Facsimile No. (703) 305-3230		Authorized officer JENNIFER L. KOLB <i>Jennifer Kolb</i> Telephone No. (703) 308-1495

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US01/12042

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 5,466,589 A (OLINGER et al.) 14 November 1995, abstract, col. 10, lines 42-47, ol. 12, lines 45-50.	1-87

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.  
PCT/US01/12042

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER:

US CL. :

427/2.14, 2.24, 2.25, 2.26, 2.3, 2.31, 458, 466, 468, 470, 473, 474, 475, 483; 428/35.9, 36.91; 623/1, 2, 3, 22

## フロントページの続き

(51) Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テ-マ-コ-ド (参考)
A 6 1 M 25/00	3 0 4	A 6 1 M 25/00	3 0 4 4 D 0 7 5
29/02		29/02	4 F 0 3 4
A 6 1 N 1/36		A 6 1 N 1/36	4 F 0 4 0
B 0 5 B 5/08		B 0 5 B 5/08	Z
B 0 5 C 3/09		B 0 5 C 3/09	
B 0 5 D 1/04		B 0 5 D 1/04	H
1/18		1/18	
(81) 指定国 EP (A T, B E, C H, C Y, D E, D K, E S, F I, F R, G B, G R, I E, I T, L U, M C, N L, P T, S E, T R), O A (B F, B J, C F, C G, C I, C M, G A, G N, G W, M L, M R, N E, S N, T D, T G), A P (G H, G M, K E, L S, M W, M Z, S D, S L, S Z, T Z, U G, Z W), E A (A M, A Z, B Y, K G, K Z, M D, R U, T J, T M), A E, A G, A L, A M, A T, A U, A Z, B A, B B, B G, B R, B Y, B Z, C A, C H, C N, C R, C U, C Z, D E, D K, D M, D Z, E E, E S, F I, G B, G D, G E, G H, G M, H R, H U, I D, I L, I N, I S, J P, K E, K G, K P, K R, K Z, L C, L K, L R, L S, L T, L U, L V, M A, M D, M G, M K, M N, M W, M X, M Z, N O, N Z, P L, P T, R O, R U, S D, S E, S G, S I, S K, S L, T J, T M, T R, T T, T Z, U A, U G, U S, U Z, V N, Y U, Z A, Z W			
(71) 出願人 ワン, ユー-ション アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24060 ブラックスパーグ スィーダー・ヒル・ ドライヴ 214			
(71) 出願人 クラウス, リチャード オー. アメリカ合衆国, バージニア 24060, ブ ラックスパーグ, アレンデール コート 911			
(72) 発明者 スピルマン, ウィリアム ビー ジュニア アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24091 フロイド ロー・ギャップ・ロード 196			
(72) 発明者 ワン, ユー-ション アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24060 ブラックスパーグ スィーダー・ヒル・ ドライヴ 214			
(72) 発明者 クラウス, リチャード オー アメリカ合衆国 ヴァージニア州 24060 ブラックスパーグ アレンデール・コー ト 911			

F ターム(参考) 4C053 JJ23 JJ40  
 4C066 AA09 FF01 JJ10 PP04  
 4C077 AA02 AA05 BB01 BB06 DD21  
 EE01 KK04 PP18 PP24 PP26  
 4C081 AA01 AA12 AB02 AC07 BA17  
 CA061 CA081 CA151 CA191  
 CA231 CA241 CC01 CD011  
 CD111 CC08 DA01 DA02  
 DA05 DC03 DC06  
 4C167 AA01 AA41 BB06 CC04 DD03  
 FF01 GG02 GG26 GG42  
 4D075 AB03 AB09 AB33 AB52 AE03  
 AE27 CA31 DA06 DA15 DA17  
 DA19 DA20 DB01 DB13 DB14  
 DB31 DB48 DC30 EA07 EB05  
 EB07 EB11 EB19 EB22 EB31  
 EB39 EC01 EC02 EC05  
 4F034 AA04 CA11 CA21 CA24 CA25  
 DA01 DA07  
 4F040 AA02 AA04 AA32 AA35 AB04  
 AC01 AC02 AC04 BA42 CC20

【要約の続き】

する。基板は特に制限されておらず、クォーツ、ガラス、プラスチック、金属若しくはセラミック、骨の移植、生体活性なガラス、ポリエステル若しくは別のポリマー、プラスチック若しくはゴムの管材料、包帯材、合成物質、絶縁材、半導体物質、人工腰、ペースメーカー、カテーテル、ステント若しくは他の基板における物質であるかもしれない。